CONTENIDO

AÑO 2011 NÚMERO EXTRAORDINARIO

RELATO OFICIAL
82° CONGRESO ARGENTINO DE CIRUGÍA

LESIONES QUÍSTICAS DEL PÁNCREAS

RELATOR
Dr. Carlos Ocampo MAAC FACS

Profesor Adjunto de Cirugía, Facultad de Medicina, UBA
Jefe de Unidad del Servicio de Cirugía del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, CABA
Cirugía Hepato-bilio-pancreática, Clínica Bazterrica, CABA

Buenos Aires
Noviembre 2011

ÍNDICE

Prólogo 191
Introducción 193
Clasificación 193
Anatomopatológica 193
Biológica 194
Diagnóstica 195
Clínica 195
Quistes Neoplásicos
Neoplasia quística serosa 196
Denominación 196
Clasificación 196
Origen y patogénesis 196
Historia natural 196
Histología 197
Inmunohistoquímica 197
Análisis molecular 197
Presentación 197
Diagnóstico 198
Asociación con otras neoplasias 199
Tratamiento 199
Neoplasia quística mucinosa 202
Denominación 202
Clasificación 202
Origen y patogénesis 202
Historia natural 203
Histología 203
Inmunohistoquímica 203
Análisis molecular 204
Presentación clínica 204
Diagnóstico radiológico 205
Factores predictivos de malignidad 206
Asociación con otras neoplasias 206
Tratamiento 206
Evolución 207
Neoplasia intraductal papilomucinosa 209
Denominación 209
Incidencia e epidemiología 209
Clasificación 210
Origen y patogénesis 210
Historia natural 210
Histología 211
Inmunohistoquímica 213
Análisis molecular 213
Presentación 214
Diagnóstico 214
Factores predictivos de malignidad 218
Asociación con otras neoplasias 219
Tratamiento 220
Evolución 226

Neoplasia sólida seudopapilar 231
Denominación 231
Clasificación 231
Origen y patogénesis 231
Historia natural 231
Histologia 232
Inmunohistoquímica 232
Análisis molecular 233
Presentación 233
Diagnóstico 234
Factores predictivos de malignidad 235
Tratamiento 235
Evolución 238
Otras neoplasias quísticas 239
Tumor neuroendócrino quístico 239
Adenocarcinoma ductal quístico. 239
Cistoadenocarcinoma y cistoadenoma de células acinares 240
Otras neoplasias quísticas 240
Quistes indeterminados 240
Indicaciones quirúrgicas 241
Tratamiento conservador 243
Quistes incidentales 244
Estrategia diagnóstica general 246
Diagnóstico no invasivo 247
Diagnóstico invasivo 250
Diagnóstico diferencial 254
Estrategia diagnóstica inicial 255
Estrategia quirúrgica general 257
Indicaciones quirúrgicas 257
Extensión de la resección 258
Vías de abordaje 261
Futuros enfoques 262
Métodos para el diagnóstico diferencial 262
Tratamientos mini invasivos 265
Quistes no neoplásicos
Quistes inflamatorios (seudoquistes) 266
Definición 266
Clasificación 266
Seudoquiste Agudo 266
Etiopatogenia 266
Historia natural 267
Factores predictivos de desarrollo de seudoquistes 268
Diagnóstico 268
Tratamiento 269
Seudoquiste Crónico 274
Etiopatogenia 274
Historia natural 274
Diagnóstico 275
Tratamiento 275
Tipos especiales de seudoquistes 277
Otros quistes no neoplásicos 278
Conclusiones 280

PRÓLOGO

Uno de los mayores honores y satisfacción que un cirujano puede tener en su larga carrera es la de ser designado relator en una patología en la cual se desempeña. Por este motivo, agradezco a la Asociación Argentina de Cirugía mi designación como relator oficial del Congreso Argentino de Cirugía en el tema “Lesiones quísticas del páncreas”. Este hecho, más que una distinción a mi persona, es fundamentalmente un reconocimiento al grupo de trabajo al que pertenezco, que desde hace varias décadas dedica horas de trabajo y estudio para ayudar a los pacientes con patología pancreática.

Son muchas las instituciones y personas que hicieron posible el desarrollo de mi carrera y esta es una excelente oportunidad para agradecerles. A la Facultad de Medicina de la UBA y al Hospital General de Agudos Cosme Argerich por mi formación. A los Doctores, Fontana Juan José, De Marco Silvio, Álvarez Rodríguez Juan, Chiappetta Porras Luis, Amato Néstor y Hernández Néstor, por sus enseñanzas a lo largo de los años compartidos. A los residentes de cirugía del Hospital Argerich, por la colaboración constante y la responsabilidad en el cuidado de los pacientes.

En el hospital Argerich tuve la suerte de conocer a dos personas a las que quiero agradecerles muy especialmente. Al Dr. Alejandro Oría, mi profundo y permanente agradecimiento. Este año cumplimos 25 años trabajando juntos y no alcanzarían las palabras para agradecerle su gran influencia en mi carrera. Formarme a su lado es motivo para mí de orgullo y una fuente permanente de conocimiento y motivación. Gracias por su generosidad en la transmisión de sus conocimientos y por inculcarme la pasión por el estudio e investigación de la patología pancreática. Sin duda, no podría haber tenido mejor maestro. A mi socio y amigo el Dr. Hugo Zandalazini, con quien compartimos largas horas de trabajo, gracias por su compañerismo e invalorable amistad.

En la actividad privada, quiero agradecer a la Clínica Bazterrica, por permitirnos desarrollar un centro de alto volumen en cirugía pancreática y a nuestro equipo de trabajo, el anestesista Dr. Tinta Marcos y al técnico de anestesia Pablo Agüero; como así también a las instrumentadoras Pachu Mirta y Wolf Débora.

Quiero reconocer y agradecer la activa cooperación en la realización de este relato a los Doctores Hugo Zandalazini y Gustavo Kohan. Asimismo, agradezco al Dr. Eduardo Arribalzaga por su excelente trabajo editorial y compaginación final del relato.

En lo personal, quiero agradecer a mis padres, por el ejemplo de vida, el cariño y el apoyo constante. A mi esposa Claudia y a mis hijos Pilar, Jerónimo e Inés, por su inmenso amor, reflejado en la paciencia y tolerancia para comprender largas horas de estudio y dedicación a la realización de este relato. No tengo dudas que mi carrera profesional no hubiese sido posible sin el cariño, apoyo y contención permanente de mi familia.

RELATO OFICIAL

Introducción

Las lesiones quísticas del páncreas constituyen un grupo heterogéneo de patologías con diferentes hallazgos histopatológicos y conducta biológica, pero con similar apariencia radiológica. Con esa denominación se incluyen desde quistes benignos inflamatorios como el seudoquiste, hasta neoplasias quísticas premalignas o malignas precursoras del adenocarcinoma de páncreas. El incremento en el uso de los métodos por imágenes aumentó significativamente la frecuencia de detección de las lesiones quísticas del páncreas. En la actualidad, constituyen una causa frecuente de consulta médica y un dilema para el cirujano dada las diferentes posibilidades diagnósticas y terapéuticas.

El objetivo de este relato es proveer la información necesaria para realizar un adecuado diagnóstico y tratamiento de las lesiones quísticas del páncreas. Este relato está basado en la bibliografía nacional e internacional y en la experiencia propia aportada por el tratamiento de 556 lesiones quísticas del páncreas.

Las dos grandes divisiones de este relato son los quistes neoplásicos y los quistes no neoplásicos. En los primeros capítulos de la sección de quistes neoplásicos se describen las principales características de las neoplasias quísticas más frecuentes. En los capítulos de estrategia diagnóstica y terapéutica se integra la información en forma conjunta para establecer el diagnóstico y tratamiento de las lesiones, a partir de las imágenes radiológicas. Los quistes indeterminados (quistes sin características típicas que permitan el diagnóstico) y los quistes incidentales (hallazgos en las imágenes realizadas por otras causas) son descriptos en capítulos separados. En la sección de quistes no neoplásicos se describe en detalle el manejo de los seudoquistes agudos y crónicos.

Por una limitación de espacio, se incluyeron en el relato sólo las imágenes características de las lesiones quísticas. El resto de las imágenes, que muestran todo el espectro radiológico posible, se mostrará en el relato oral y se publicará en futuras entregas de nuestro grupo. Desde un punto de vista práctico y para facilitar las consultas, se adjunta al relato un tabla general diseñada en forma de tríptico portátil, en donde esta resumida toda la información sobre las lesiones quísticas del páncreas.

Clasificación

No existe una clasificación formal de las lesiones quísticas del páncreas y por lo tanto existe varias formas de clasificarlas. Los principales ítems para su clasificación son los hallazgos histológicos, su conducta biológica, su aspecto radiológico y la presencia de síntomas

Clasificación Anatomopatológica

Desde un punto de vista patológico las lesiones quísticas se pueden dividir en dos grandes grupos (Tabla 1).

Quistes Neoplásicos

Los quistes neoplásicos están recubiertos por un epitelio y/o muestran proliferación celular con grado variable de atipia. Durante mucho tiempo las neoplasias quísticas eran clasificadas simplemente en cistoadenoma o cistoadenocarcinoma de acuerdo a su potencial maligno. A partir de los trabajos de Compagno y Oertel[1] en 1978 se reconocen las neoplasias quísticas serosas y mucinosas con diferentes hallazgos histológicos y conducta biológica. En 1982 Ohashi [4] describió lo que hoy se conoce como Neoplasia intraductal papilo mucinosa. En la actualidad la Neoplasia quística serosa, la Neoplasia Quística mucinosa, La Neoplasia Intraductal Papilo mucinosa y la

Tabla 1: Clasificación de las lesiones quísticas de páncreas

1. *Quistes Neoplásicos*
   - Neoplasia quística serosa (NQS)
   - Neoplasia Quística mucinosa (NQM)
   - Neoplasia intraductal papilo mucinosa (NIPM)
   - Neoplasia sólida seudopapilar (NSSP)
   - Otras neoplasias quísticas
2. *Quistes No neoplásicos*
   - Quistes inflamatorios (seudoquistes)
   - Quistes congénitos o verdaderos
   - Quistes de retención
   - Quistes mucinosos no neoplásicos
   - Quiste linfoepitelial
   - Quistes múltiples asociados a síndromes
   - Otros quistes no neoplásicos

Tabla 2: Clasificación de la OMS de las neoplasias quísticas				
	NQS	NQM	NIPM	NSSP
Benignas	Cistoadenoma Seroso	Cistoadenoma mucinoso	Adenoma intraductal papilo mucinoso	
Borderline		NQM con displasia moderada	NIPM con displasia moderada	Neoplasia Sólida seudopapilar
Malignas In Situ o Invasivo	Cistoadenocarcinoma Seroso	Cistoadenocarcinoma Mucinoso	Carcinoma intraductal papilomucinoso	Carcinoma solido seudopapilar

NQS: Neoplasia quística serosa; NQM: Neoplasia quística mucinosa;
NIPM: Neoplasia intraductal papilo mucinosa; NSSP: Neoplasia sólida seudo papilar.

Neoplasia sólida seudo papilar constituyen más del 90% de todas las neoplasias quísticas.

Quistes no Neoplásicos

Son lesiones con o sin epitelio, que en forma característica no tienen riesgo de displasia o malignidad. Los quistes no neoplásicos más frecuentes son los seudoquistes, los mismos pueden ser secundarios a pancreatitis aguda, crónica o trauma pancreático. Durante muchos años los seudoquistes eran las lesiones quísticas más frecuentes, sin embargo, en la actualidad, gracias al uso masivo de los métodos por imágenes, los quistes neoplásicos son las lesiones quísticas más frecuentes.

El resto de los quistes no neoplásicos son quistes infrecuentes, habitualmente asintomáticos que no requieren resección. En este grupo se incluyen quistes verdaderos, quistes de retención, quiste con epitelio escamoso, quistes múltiples asociados a diferentes síndromes y quistes mucinosos no neoplásicos (QMNN). Estas lesiones son típicamente diagnosticadas en el análisis anatomopatológico post resección de una lesión con sospecha preoperatoria de neoplasia quística.

Clasificación Biológica

Esta clasificación se aplica a las neoplasias quísticas y tiene en cuenta los hallazgos anatomopatológicos y su comportamiento biológico. Fue desarrollada por la OMS y está basada principalmente en observaciones microscópicas estándares y en algunos casos en técnicas de inmunohistoquímica. En la clasificación de 1996 se dividió las neoplasias quísticas en benignas (adenoma) y malignas (carcinoma). Sin embargo, en los últimos años fue evidente que esta división tan tajante no ocurre y en la realidad es más una transición gradual entre las lesiones benignas y malignas. Por lo tanto, se incorporó un tercer grupo llamado “tumores de potencial maligno incierto” representando una categoría borderline de lesiones. Estas neoplasias están definidas por el grado de displasia y el potencial para convertirse en malignas. Las NQM de potencial maligno incierto, por ejemplo, exhiben moderada displasia epitelial sin cambios de displasia severa, tienen lento crecimiento y excelente pronóstico luego de la resección. En la Tabla 2 se detalla la clasificación de la OMS

Tabla 3: Comparación entre la terminología empleada por la OMS y el Instituto de Patología de la Fuerza Armada de Estados Unidos (2007)	
OMS	*IPFA*
Cistoadenoma	*Displasia de bajo grado*
Borderline	*Displasia moderada*
Carcinoma in situ	*Displasia de alto grado*
Carcinoma invasor	*Carcinoma invasor*

OMS: Organización mundial de la salud; IPFA: Instituto de patología de la Fuerza Armada. En la clasificación de la OMS los términos tumor y neoplasia son sinónimos.

Una de las principales críticas de la clasificación de la OMS es la inclusión de neoplasias quísticas con carcinoma in situ en la categoría de malignas. Particularmente en las NQM no invasivas, la resección completa es curativa independientemente del grado de displasia (adenoma, borderline o in situ). Es por eso que la inclusión de neoplasias mucinosas con carcinoma in situ en las categorías de malignas no se corresponde con la realidad, puede aumentar los costos con seguimientos innecesarios e incrementar artificialmente la sobrevida de las lesiones malignas. En el caso de las NIPM, si bien los no invasivos como el carcinoma in situ, en general tienen un pronóstico más favorable que los invasivos luego de la resección completa, el hecho que en algunos casos de carcinoma in situ exista recurrencia y por

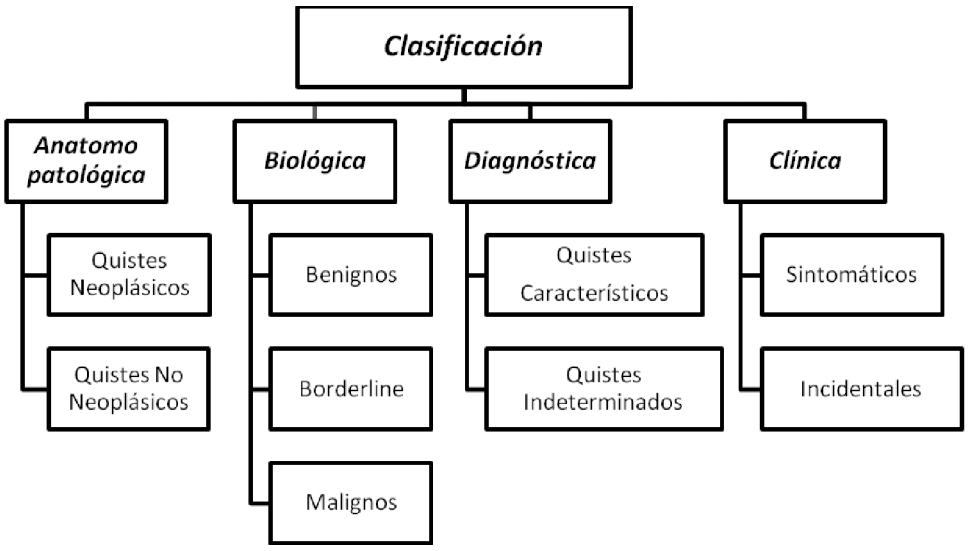

FIGURA 1
Clasificación de las lesiones quísticas del páncreas

lo tanto necesiten seguimiento post operatorio, justifican la inclusión de los in situ en la categoría de malignos. En la tabla 3 se compara la clasificación de la OMS con otra clasificación patológica utilizada frecuentemente.

Clasificación Diagnóstica

En la actualidad, el diagnóstico preoperatorio de tipo de lesión quística se realiza en base a datos epidemiológicos, clínicos y radiológicos. En la mayoría de las lesiones, la combinación de datos característicos, permite el reconocimiento del tipo específico de lesión quística con una alta probabilidad diagnóstica. A estos quistes se los clasifican como quistes característicos. En los casos restantes, en los cuales no existen datos característicos para el diagnóstico de tipo de lesión quística, las lesiones se denominan quistes indeterminados. En este grupo, predominan los quistes menores de 30 mm, que gracias al uso masivo de los métodos por imágenes, en los últimos años se convirtieron en un hallazgo radiológico cada vez más frecuente.

Clasificación Clínica

La clasificación clínica tiene en cuenta los síntomas atribuibles o relacionados al quiste. Durante muchos años la presencia de síntomas era el motivo principal de consulta. A partir de los síntomas se realizaban las investigaciones radiológicas para llegar al diagnóstico. En la actualidad, el uso masivo de las imágenes por otras causas, permitió detectar hallazgos patológicos en el parénquima pancreático. Estas lesiones detectadas en forma incidental se denominan quistes incidentales, a diferencia de aquellos que tienen síntomas relacionados al quiste que se denominan quistes sintomáticos. Los síntomas más frecuentes relacionados al quiste son el dolor abdominal sin otra causa que los justifique, la ictericia y la pérdida de peso.

En conclusión, cada lesión quística puede ser clasificada de acuerdo a estos 4 ítems. Durante la etapa diagnóstica, puede presentar datos característicos que permitan un diagnóstico específico o permanecer como quiste indeterminado; además, puede presentar síntomas o ser un hallazgo incidental. Si se realiza cirugía, el análisis anatomopatológico definirá el tipo de lesión quística y su comportamiento biológico. En la Figura 1 se detalla las diferentes clasificaciones de una lesión quística.

Referencias bibliográficas

1. Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. Am J Clin Pathol 1978; 69: 573-580.
2. Kloppel G SE, Longnecker DS, Capella C, Sobin

LH. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. World Health Organization International Classification of Tumors. 2nd ed. Berlin: Springer 1996: 11-22.
3. Longnecker DS AG, Hruban RH, Kloppel G. WHO classification 2000: exocrine pancreatic tumors. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press 2000: 237-240.
4. Ohashi K MY, Maruyama M. Four cases of mucin-producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. Prog Dig Endoscopy 1982; 20: 348-351.

Quistes Neoplásicos

Neoplasia Quística Serosa

Denominación

La primera denominación de los tumores serosos fue la de cistoadenoma microquístico por su aspecto característico de múltiples quistes separados por finos septos. En 1992 por primea vez Lewandrowski[11] publicó 5 casos de cistoadenoma seroso macroquístico y sugirió el nombre de cistoadenoma seroso en reemplazo del cistoadenoma microquístico. Posteriormente aparecieron reportes[6,18], aunque muy infrecuentes, de formas malignas, algunos incluso con metástasis hepática. La actual denominación impulsada por la OMS de Neoplasia Quística Serosa (NQS) contempla tanto las formas benignas como las malignas.

Clasificación

Los serosos se clasifican por su conducta biológica o por su apariencia radiológica. Por su conducta biológica la OMS los clasifica en cistoadenoma seroso y cistoadenocarcinoma seroso. Por su apariencia en los métodos por imágenes convencionales se clasifican en microquístico, macroquístico (multiquístico o unilocular), múltiples (generalmente asociados al síndrome de von Hippel Lindau) y sólidos. No existe diferencia en la edad de presentación ni en la localización y el tamaño del quiste entre las diferentes formas de NQS. En relación al sexo, si bien en forma global predominan en mujeres, algunas series como la de Lewandorski[11] y Khurana[9] presentan mayoría de varones en las formas uniloculares.

Origen y patogénesis

Se desconoce su verdadero origen, sin embargo, existe cada vez mayor evidencia que la NQS se origina en la célula centroacinar que se encuentra en la unión del sistema ductal y el acino pancreático[3]. Estas células serían células madres (stem cell) con potencial de diferenciación dual, endócrina y exócrina.

Historia natural

La inmensa mayoría de las NQS tienen una conducta biología benigna y por lo tanto son considerados tumores benignos. A pesar de su benignidad, los serosos pueden crecer y por efecto de masa comprimir estructuras produciendo complicaciones locales que requieren tratamiento quirúrgico. Se sabe muy poco del patrón de crecimiento de los serosos. En el trabajo de Tseng[16], se evaluó el patrón de crecimiento en 24 pacientes. La tasa de crecimiento global fue muy lenta a razón de 0,6 cm por año. Sin embargo, existen dos patrones de crecimiento de acuerdo al tamaño inicial del tumor. En tumores serosos menores de 4 cm. la tasa de crecimiento fue de 0,12 cm. por año; por el contrario, la tasa de crecimiento de los tumores mayores de 4 cm. fue significativamente mayor, a razón de 1,98 cm. por año. Hay que tener en cuenta que de los 24 pacientes estudiados, sólo 9 tenían tumores mayores de 4cm. En otro trabajo de Canadá, se estudiaron 31 pacientes durante 18 meses y se detectaron los mismos patrones de crecimiento; es decir, mayor crecimiento en tumores mayores de 4cm. Sin embargo, la tasa de crecimiento de cada grupo fue mucho menor, 0,5mm por año en los tumores menores de 4cm y 5,5 mm por año en los tumores mayores de 4 cm[12]. Si bien a tasas diferentes, estos estudios indican que existe una clara tendencia a crecer en forma más acelerada cuando los serosos alcanzan los 4 cm. Las razones de este crecimiento acelerado permanecen desconocidas.

El crecimiento de los serosos puede no sólo provocar desplazamiento sino también penetración del quiste en estructuras adyacentes como la vía biliar o el tubo digestivo. Es importante diferenciar infiltración de penetración. Por lo general, los serosos no son tumores que infiltran los tejidos vecinos, sino que por efecto de su crecimien-

to empujan las estructuras hasta adelgazarlas y penetrar en ellas. Es decir que son empujadores más que infiltrantes. Los serosos que empujan y penetran los tejidos adyacentes no deben ser considerados como tumores malignos. Para considerar un seroso como maligno debe presentar metástasis a distancia o infiltración histológica de tejidos vecinos. Con este criterio se han publicado muy pocos casos de serosos malignos, algunos incluso con metástasis hepática[18,20].

Histología

El patrón histológico característico es el microquístico con múltiples quistes pequeños en forma de panal de abejas con cicatriz y calcificación central. La pared de los serosos es delgada, casi transparente y se separa fácilmente de las estructuras vecinas, sin las adherencias fibrosas características de los mucinosos o seudoquistes. En la microscopía están recubiertos por una línea única de células cuboideas o planas ricas en glicógeno. El citoplasma de las células es claro o eosinofílico y el núcleo esta usualmente localizado en forma central, es pequeño e hipercromático. Las mitosis y atipia celular están ausentes. El estroma es muy vascularizado y tiene depósitos de hialina o colágeno.

La variante sólida del tumor seroso fue descripta por primera vez en 1996[15]. Son infrecuentes y están formadas por células cuboideas simples dispuestas en nidos o trabéculas histológicamente idénticas al microquístico, pero con ausencia de espacios quísticos en la anatomía patológica. Se postula que la variante sólida contiene células serosas que no tienen capacidad secretoria. Histológicamente el diagnóstico diferencial incluye el raro tumor de células claras de páncreas (sugar tumor), el carcinoma de células claras, metástasis de carcinoma renal y tumor neuoroendócrino. Por la similitud en la histología, el diagnóstico diferencial de estos tumores se debe hacer mediante inmunohistoquímica. Todas las variantes del seroso, ya sean macroquísticos o sólidos, comparten con el microquístico la apariencia histología de sus células así como el patrón de marcación con inmunohistoquímica.

Inmunohistoquímica

En la histoquímica gracias a su contenido rico en glicógeno son PAS (Periodic Acid Schiff) positivo. En la inmunohistoquímica son positivos para el antígeno de membrana epitelial, citokeratina y negativo para cromogranina A u hormonas endócrinas. En un trabajo reciente de Kosmahal[10], se investigaron varios marcadores tumorales y se halló que todas las variantes del seroso expresan enolasa neurona específica (100%), alfa inhibin (82%) y MUC 6 (76%). En estudios recientes se identificó la Glut-1, una molécula involucrada en el metabolismo del glicógeno, que se expresa en todos los serosos y actualmente es usada para identificar las células con un origen presumiblemente centroacinar[2].

Análisis molecular

En un trabajo reciente de Moore[14], se estudiaron desde el punto de vista molecular, 21 pacientes con cistoadenoma seroso no relacionados al síndrome de Von Hippel Lindau (VHL). La pérdida del cromosoma 10 q fue el evento más frecuente y estuvo presente en el 50% de los casos. La pérdida del alelo del cromosoma 3 se encontró en 40% de los casos. El gen productor del síndrome de VHL localizado en el cromosoma 3 estuvo alterado en 22% de los casos. No se encontró mutación en el gen K ras o p 53.

Presentación

En la mayoría de las series los serosos predominan en las mujeres (70 a 80%). En la Tabla 1 se muestra la epidemiología de las series más numerosas. El 30 a 50% son asintomáticos y se diagnostican en forma incidental. Cuando aparecen síntomas son generalmente vagos e incluyen disconfort abdominal, fatiga y masa palpable. Aunque el síntoma principal es el dolor abdominal, este no es específico y por lo general, existe un retraso en el diagnóstico. En algunos casos el dolor está relacionado a hemorragia intraquística, en nuestra serie hemos observado un paciente con intenso dolor abdominal como consecuencia de una hemorragia intraquística en un seroso de 3 cm. Cuando el seroso se localiza en la cabeza del páncreas la ictericia raramente está presente. Se han descripto ocasionalmente episodios de pancreatitis aguda, generalmente asociado a la compresión del Wirsung o raramente a la comunicación con el conducto pancreático.

Los pacientes con tumores mayores de 4 cm tienen en forma significativa (69,6%) mayor incidencia de síntomas que los menores de 4 cm (23,8%). En caso de tumores grandes, la compresión de estructuras vecinas puede provocar síntomas importantes. Esto se ve generalmente en los serosos de cabeza que pueden producir obstrucción biliar, hemorragia digestiva por penetración duodenal, obstrucción del conducto pancreático con atrofia parenquimatosa y compresión del eje venoso mesentérico portal que en algunos casos impide su resección. En nuestra experiencia el 12% de los pacientes con NQS se presentaron con algún tipo de complicación local[21].

Serosos múltiples: Existe una predisposición hereditaria al desarrollo de cistoadenoma seroso múltiple en el síndrome de Von Hippel Lindau (VHL). Este síndrome esta caracterizado por el desarrollo de hemangioblastoma en el Sistema Nervioso Central y en la retina, feocromocitoma y tumores renales y pancreáticos. Los tumores neuroendócrinos y los quistes son las patologías pancreáticas más frecuentes en el síndrome de VHL. Los quistes en el páncreas pueden ser simples o cistoadenomas serosos y cuando están presentes generalmente son múltiples. Se han publicado que aproximadamente 56% de los pacientes con síndrome de VHL tienen lesiones pancreáticas, las mismas pueden ser la primera manifestación en más del 15% de los casos y pueden preceder a los tumores en el Sistema Nervioso Central por 5 a 7 años. Recientemente se ha detectado la mutación genética responsable de este síndrome. Se trata de la mutación de un gen supresor en el cromosoma 3 denominado VHL. Como ya se mencionó este gen VHL está también frecuentemente mutado en casos esporádicos de cistoadenoma seroso.

Cistoadenocarcinoma: En 1989, George[6] fue el primero que describió la variante maligna del seroso y lo denominó cistoadenocarcinoma seroso. A partir de esa descripción se han publicado muy pocos casos de serosos malignos. En la literatura se han reportado 25 casos de cistoadenocarcinoma serosos, sin embargo, muchos de ellos corresponden a pacientes con compresión local de estructuras vecinas y no invasión. De estos 25 pacientes, 13 son claramente malignos, 10 con metástasis hepáticas y 3 con invasión linfática. El promedio de edad en los malignos fue 68 años y el tamaño promedio de los quistes de 10 cm. En la serie de Galanis[5], de los 158 pacientes con NQS tratados, se diagnosticaron 2 casos con metástasis hepáticas (1,3%), uno en forma sincrónica y otro 13 años después de la resección. Un aspecto intrigante es que en pacientes con metástasis hepática, la histología tanto la del hígado como la del páncreas son similares y no muestran atipia citológica. Por este hallazgo, algunos autores piensan que podrían no ser metástasis si no tumores múltiples[8].

Diagnóstico radiológico

Existen varias formas de presentación radiológica de las NQS. Las formas más comunes son la microquística, en panal de abeja o esponja; la macroquística, a su vez divididas en poliquístico y unilocular; y las formas sólidas.

La base del diagnóstico radiológico en los serosos es la detección del componente microquístico. Este patrón se asemeja a un panal de abejas o esponja, ya que contiene numerosos quistes, en general menores de 1 cm y rodeado de finos septos. Tanto la ecografía como la TAC pueden no detectar el patrón microquístico. En la ecografía aparece como una lesión sólida heterogénea con refuerzo posterior que alerta sobre la posibilidad de una estructura quística (Figura 1A). En la TAC aparece como una imagen redondeada, única, con atenuación de tejidos blandos o mixtos, dependiendo del tamaño del quiste y la cantidad de tejido fibroso. En la TAC con contraste estas lesiones pueden mostrar marcada a moderada intensificación con contraste (realce) (Figura 1B). La RNM es el método diagnóstico de elección para demostrar el patrón microquístico. En la RNM en T2 aparecen como señales brillantes, redondeadas, múltiples que se corresponden con el patrón microquístico. Cuando existe además, una cicatriz central en forma estrellada que puede estar parcialmente calcificada, el diagnóstico es prácticamente patognomónico de NQS (Figura 2). La proporción de serosos que presentan este aspecto radiológico típico es variable de acuerdo a las series, pero por lo general no supera el 40%.

Cuando en el interior de los serosos existen quistes mayores de 2 cm se los denomina macroquísticos. Estos a su vez pueden ser poliquístico o uniloculares. El patrón poliquístico consiste en una colección quística abollonada o lobulada (marcada por numerosas protuberancias redondeadas). El tamaño de cada quiste puede ir desde los pocos

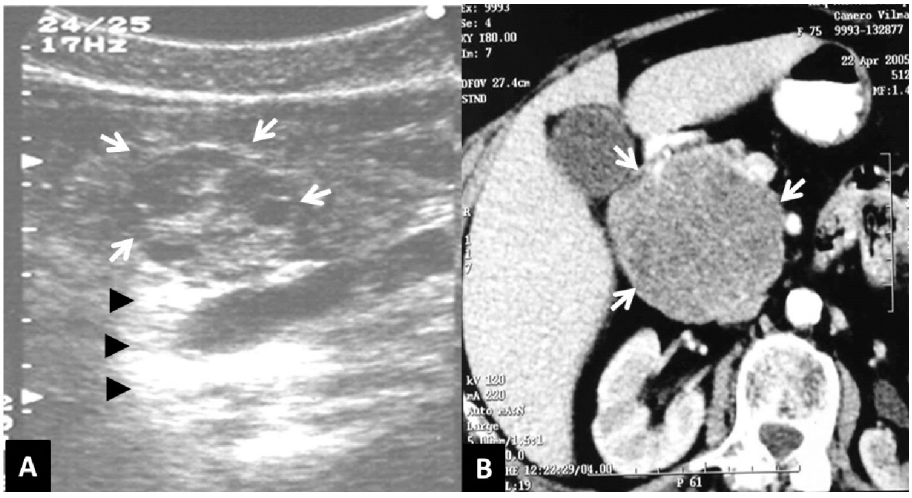

FIGURA 1
Neoplasia Quística Serosa. A: Ecografía que muestra imagen redondeada heterogénea con áreas hipoecogénicas (flechas), por debajo el refuerzo posterior hiperecogénico (cabezas de flecha) que permite sospechar una estructura quística. B: TAC que muestra imagen redondeada hipodensa con moderado realce con el contraste.

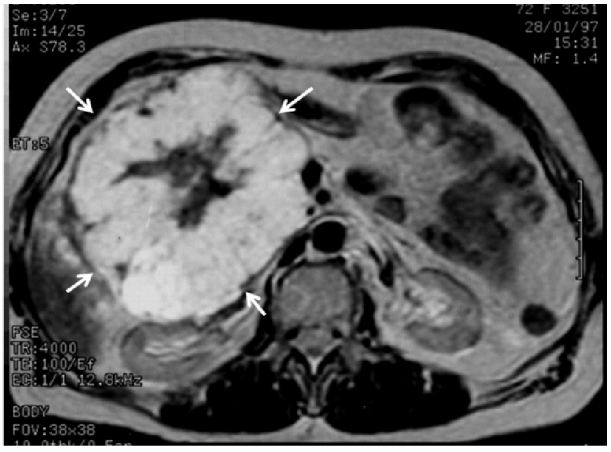

FIGURA 2
RNM en T2 que muestra el típico patrón de una Neoplasias Quísticas serosas en la cabeza de páncreas. Imagen hiperintensa con múltiples quistes y cicatriz central estrellada

milímetros hasta varios centímetros. Al igual que los microquísticos, los espacios entre los quistes contienen septos fibrosos que pueden juntarse en una cicatriz central que en algunas ocasiones esta calcificada. Las características más importantes para el diagnóstico son el contorno lobulado, la cicatriz central y la presencia de quistes grandes en la periferia. El contorno lobulado es característico del seroso y permite la diferenciación con los mucinosos, que en general son de contornos lisos. La cicatriz central, aunque presente en 30% de los casos, es patognomónica de las NQS. Otra observación radiológica interesante que ayuda en el diagnostico diferencial es que el tamaño de los quistes en los serosos aumenta desde el centro a la periferia. Es decir que los quistes más grandes están en la periferia a diferencia de los mucinosos que en general están constituidos por quistes de tamaño más uniforme.

Los serosos macroquísticos uniloculares son muy difíciles de distinguir de los mucinosos y los seudoquistes. Generalmente tienen una pared fina (< 2 mm), a diferencia de la pared gruesa de los mucinoso y no contienen elementos sólidos, como la necrosis en los seudoquistes o los nódulos murales en los mucinosos.

Las variantes sólidas aparecen en la TAC como una masa sólida con realce vascular y en la RNM como una masa fuertemente hiperintensa en T2. Esta hiperintensidad es similar a los quistes hepáticos y ayuda a diferenciarlos de otros tumores sólidos de páncreas como el adenocarcinoma, que es hipointenso y el neuroendócrino, que tiene hiperintensidad leve y no tan uniforme. En algunos casos el diagnóstico radiológico diferencial con el tumor neuroendócrino o las metástasis de carcinoma renal es prácticamente imposible[19].

Eco endoscopía: El análisis morfológico en la ecoendoscopía aporta muy poco al diagnóstico no

invasivo. La punción y análisis del líquido del quiste muestra un contenido claro, no viscoso y con CEA menor de 5 ng/ml. Los hallazgos citológicos sugestivos de NQS son altamente específico pero poco sensibles (< 50%), por el escaso contenido líquido de los quistes. En el trabajo de Bassi[1], se realizó punción en 21 casos y sólo se pudo lograr material suficiente para el diagnóstico en 8 (38%) pacientes.

La exactitud diagnóstica de los métodos por imágenes depende del patrón morfológico, en la variedad microquística la exactitud diagnóstica es de aproximadamente 87,5%, en la variedad macroquística multiquística de 80% y en la variedad macroquística unilocular de 40%.

Asociación con otras neoplasias

Se han descripto varias estirpes tumorales pancreáticas en asociación con las NQS. El más frecuente es el neuroendocrino, aunque también se han descripto asociadas a adenocarcinoma ductal, NIPM y cistoadenocarcinoma mucinoso. Existen 7 casos publicados de asociación entre neuroendócrino y seroso, en 6 el neuroendócrino estaba en el interior del seroso y en uno separado. De los 7 casos publicados, en 3 el tumor neuroendocrino mostraba signos de malignidad como invasión perineural y linfática. La mayoría de los casos fueron mujeres jóvenes, con tumores grandes y localizados en la cabeza de páncreas. Se desconoce la etiopatogenia de la asociación entre serosos y neuroendócrino. Las hipótesis posible son que ambos componentes se originen en áreas cercanas pero independiente y por el crecimiento se unan (tumor de colisión) o que se originen de una línea celular con la capacidad de diferenciación endocrina y exocrina. Una evidencia a favor de la hipótesis de células madres con diferenciación dual (endocrina y exocrina) es la observación que células serosas adyacentes al tumor neuroendocrino pueden tener tinción positiva para cromogranina. Dado que el componente neuroendócrino tiene potencial maligno, no se sabe el pronóstico a largo plazo de esta asociación, debido al corto seguimiento de los pocos casos publicados[17].

También se ha publicado la coexistencia del seroso con el adenocarcinoma ductal. En los dos casos descriptos por Montag[13] la distancia entre el seroso y el adenocarcinoma era de 0,5 cm y 3 cm. En el trabajo de del Vechio[4], se describe un seroso asociado a cistoadenocarcinoma mucinoso y en un trabajo de Goh[7], se describe una asociación con NIPM y cáncer gástrico. En nuestra experiencia de 86 serosos resecados, en 5 (5,8%) se hallaron coexistencia con otros tumores: 2 casos de NIPM Tipo II, uno de NIPM Tipo 1, un adenocarcinoma ductal y un carcinoide.

La asociación entre las NQS y otras neoplasias pancreáticas habla de la importancia de la ecografía intraoperatoria para examinar todo el páncreas en busca de lesiones sincrónicas no detectadas en el preoperatorio y del estudio anatomopatológico de toda la pieza de resección y no sólo del quiste.

Tratamiento

La alta proporción de pacientes asintomáticos y la naturaleza benigna de la lesión hacen del manejo del seroso un desafío diagnóstico y terapéutico. Existen dos escenarios posibles en relación al tratamiento de los serosos. Por un lado, se encuentran aquellos pacientes con alta probabilidad diagnóstica de serosos mediante el diagnóstico no invasivo o invasivo y por otro lado, están los pacientes con NQS sin características típicas para el diagnóstico, que serán manejados como un quiste indeterminado. En este capítulo trataremos el primer grupo, el tratamiento de los quistes indeterminados se

Tabla 1: Series de pacientes con Neoplasia Quística Serosa

	Número	Mujeres	Edad (años)	Localizados en Cabeza	Formas Típicas	Asintomáticos	Cirugía
Bassi[1]	100	87%	52	31%	74%	56%	68
Galanis[5]	158	75%	62	42%		37%	158
Tseng[16]	106	75%	61,5	44%		47%	86
Ocampo	86	91%	46,5	39%	68%	28%	86

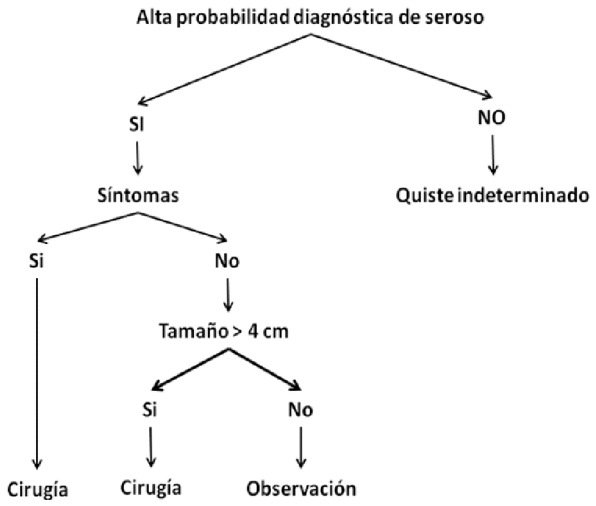

FIGURA 3
Algoritmo terapéutico en pacientes con Neoplasia Quística Serosa

desarrollará en el capítulo correspondiente.

La primera pregunta en el manejo de los serosos es si existen síntomas relacionados al quiste. Aproximadamente entre 50 a 60% de los pacientes con serosos presentan síntomas, los más frecuentes son el dolor abdominal sin otra causa que lo justifique y síntomas relacionados con las complicaciones locales, como por ejemplo ictericia. En estos casos se debe realizar tratamiento quirúrgico debido a los síntomas. La mayoría de los síntomas están provocados por el efecto de masa de quistes grandes y casi siempre localizados en cabeza.

El tratamiento de los pacientes con diagnóstico de NQS sin síntomas depende básicamente del tamaño y localización del quiste y de la edad y riesgo quirúrgico del paciente. Se recomienda resección a tumores mayores de 4 cm en pacientes con buen riesgo quirúrgico y expectativa de vida razonable. Las bases para la recomendación del tratamiento quirúrgico en estos pacientes con una neoplasia benigna asintomática mayor de 4 cm son las siguientes: 1) tienen una tasa de crecimiento rápida (1,98 cm por año), 2) tienen 3 veces más probabilidad de desarrollar síntomas y 3) en su crecimiento pueden atrapar estructuras que en el futuro impidan su resección.

Los pacientes asintomáticos con NQS menores de 4 cm y los añosos con comorbilidades, pueden ser tratados en forma conservadora, aunque la modalidad y la forma de seguimiento no están claramente definidas. Por lo general se los controla una vez al año mediante examen físico y TAC o RNM. En estos pacientes se debe considerar, aunque es muy infrecuente, la posibilidad de desarrollo de otras neoplasias pancreáticas y la transformación maligna.

En pacientes con VHL se recomienda resección sólo ante la presencia de síntomas. Aunque la mayoría son múltiples, por su morbilidad se debe evitar la pancreatectomía total. Se recomienda realiza resección parcial de la lesión dominante y observación de las más pequeñas.

En la tabla 1 se detalla nuestra serie en comparación con otras series numerosas y en la Figura 3 se describe un algoritmo de manejo para pacientes con Neoplasia Quística Serosa.

Referencias bibliográficas

1. Bassi C, Salvia R, Molinari E, et al. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa? World J Surg 2003; 27: 319-23.
2. Basturk O, Singh R, Kaygusuz E, et al. GLUT-1 expression in pancreatic neoplasia: implications in pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Pancreas 2011; 40: 187-92.
3. Compton CC. Serous cystic tumors of the pancreas. Semin Diagn Pathol 2000; 17: 43-55.
4. del Vecchio MT, Pergola L, Tripodi SA, et al. Microcystic adenoma associated with a mucinous cystadenocarcinoma: a “collision tumor” of the pancreas. Pancreas 2002; 24: 106-8.
5. Galanis C, Zamani A, Cameron JL, et al. Resected serous cystic neoplasms of the pancreas: a review of 158 patients with recommendations for treatment. J Gastrointest Surg 2007; 11: 820-6
6. George DH, Murphy F, Michalski R, et al. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas: a new entity? Am J Surg Pathol 1989; 13: 61-6.
7. Goh BK, Loh HL, Soo KC. Synchronous pancreatic serous cystic tumor, intraductal papillary mucinous tumor and gastric carcinoma: report of a case. Pancreas 2005; 31: 195-7.
8. Kamei K, Funabiki T, Ochiai M, et al. Multifocal pancreatic serous cystadenoma with atypical cells and focal perineural invasion. Int J Pancreatol 1991; 10: 161-72.
9. Khurana B, Mortele KJ, Glickman J, et al. Macrocystic serous adenoma of the pancreas: radiologic-pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 2003; 181: 119-23.
10. Kosmahl M, Wagner J, Peters K, et al. Serous cystic neoplasms of the pancreas: an immunohistochemi-

cal analysis revealing alpha-inhibin, neuron-specific enolase, and MUC6 as new markers. Am J Surg Pathol 2004; 28: 339-46.
11. Lewandrowski K, Warshaw A, Compton C. Macrocystic serous cystadenoma of the pancreas: a morphologic variant differing from microcystic adenoma. Hum Pathol 1992; 23: 871-5.
12. Menard A, Tomlinson G, Cleary S, et al. Serous Cystadenomas of the Pancreas: Long-term Follow-up Measurement of Growth Rate. Can Assoc Radiol J. 2011 (en prensa)
13. Montag AG, Fossati N, Michelassi F. Pancreatic microcystic adenoma coexistent with ancreatic ductal carcinoma. A report of two cases. Am J Surg Pathol 1990; 14: 352-5.
14. Moore PS, Zamboni G, Brighenti A, et al. Molecular characterization of pancreatic serous microcystic adenomas: evidence for a tumor suppressor gene on chromosome 10q. Am J Pathol 2001; 158: 317-21.
15. Perez-Ordonez B, Naseem A, Lieberman PH, et al. Solid serous adenoma of the pancreas. The solid variant of serous cystadenoma? Am J Surg Pathol 1996; 20: 1401-5.
16. Tseng JF, Warshaw AL, Sahani DV, et al. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment. Ann Surg 2005; 242: 413-9; discussion 9-21.
17. Ustun MO, Tugyan N, Tunakan M. Coexistence of an endocrine tumour in a serous cystadenoma (microcystic adenoma) of the pancreas, an unusual association. J Clin Pathol 2000; 53: 800-2.
18. Widmaier U, Mattfeldt T, Siech M, et al. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas. Int J Pancreatol 1996; 20: 135-9.
19. Yamaguchi M. Solid serous adenoma of the pancreas: a solid variant of serous cystadenoma or a separate disease entity? J Gastroenterol 2006; 41: 178-9.
20. Yoshimi N, Sugie S, Tanaka T, et al. A rare case of serous cystadenocarcinoma of the pancreas. Cancer 1992; 69: 2449-53.
21. Zandalazini H, Oría A, Ocampo C, et al Complicaciones locales del cistoadenoma seroso de páncreas. Rev. Argent. Cirug 2005; 88: 159-64.

Neoplasia Quística Mucinosa

Denominación

La descripción inicial de las Neoplasias Quísticas Mucinosas (NQM) como una entidad diferente que afecta el páncreas fue hecha por Compagno y Oertel[1] en 1978. Debido a la similitud histológica y radiológica, durante muchos años existió confusión entre la NQM y la NIPM y por lo tanto, eran frecuentes las superposiciones de pacientes entre una y otra e incluso en algunas series eran descriptas en forma conjunta. En 1996 la OMS claramente definió y diferenció estas dos neoplasias quísticas y enfatizó la importancia del estroma ovárico para el diagnóstico de NQM, aunque no lo estableció como criterio diagnóstico. En el 2004 en el consenso de Sendai se estableció la presencia del estroma ovárico como un requisito indispensable para el diagnóstico de NQM[15].

Clasificación

Las NQM se clasifican de acuerdo al grado de displasia según la OMS en benignos, borderline y malignos. Los benignos tienen displasia leve y se denominan cistoadenoma mucinosos, los borderline tienen displasia moderada y se denominan NQM con displasia moderada y los malignos se denominan cistoadenocarcinoma. Los malignos a su vez se dividen en no invasivos (carcinoma in situ o displasia de alto grado) e invasivos.

Origen y patogénesis

Las similitudes histológicas e inmunohistoquímicas de las NQM del páncreas y el cistoadenoma mucinoso de ovario sugiere una vía común de desarrollo. Existen dos hipótesis postuladas por Zamboni[18] para explicar el origen de las NQM del páncreas. Una posibilidad es que el epitelio y el mesénquima primitivo endodérmico del páncreas se vuelvan hipersensitivo a la estimulación de hormonas sexuales femeninas y empiecen a proliferar; la otra hipótesis es la existencia de estroma ovárico ectópico en el páncreas (particularmente en la cola), que con la estimulación de hormonas femeninas prolifere y forme quistes. Es importante mencionar que a las 4 o 5 semanas de gestación el esbozo pancreático que va a formar la cola y el cuerpo pancreático está lado a lado con el esbozo gonadal. Durante este período parte del esbozo ovárico puede teóricamente ser fácilmente incorporado al páncreas. La expresión de receptores hormonales en las NQM apoya el rol de las hormonas femeninas en su patogénesis, pero no necesariamente indica presencia de ovario ectópico, ya que estos receptores se los puede encontrar en tejido normal de otros órganos como las células fibromusculares del útero y las células insulares del páncreas

La etiopatogenia del estroma ovárico en varones resulta un enigma, dado que no hay posibilidad que las hormonas femeninas o células

luteínicas afecten su desarrollo. Es posible que el estroma ovárico en los hombres represente un cambio secundario en el crecimiento del tumor[4].

Historia natural

La presencia en un mismo quiste de displasia leve, carcinoma in situ e invasión y la presencia de las formas malignas en pacientes más añosos que en las formas benignas, sugieren que estas lesiones progresan de adenoma a carcinoma invasor. Aunque los porcentajes de malignidad en las series de NQM resecadas son bajos (7% a 30%), se desconoce si todos o sólo algunos de los pacientes librados al azar van a desarrollar una transformación maligna. Tampoco se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar formas malignas ni se sabe en qué tiempo la van a desarrollar.

Histología

Las NQM tienen dos componentes histológicos distintivos: una capa de epitelio interno compuesto por células altas productoras de mucina y un estroma denso celular tipo ovárico.

En la macroscopía es bien circunscripto y tienen una capsula fibrosa de grosor variable que puede tener focos de calcificación. A la superficie de corte se presentan como tumores uniloculares o multiloculares con espacios quísticos que van desde pocos milímetros a varios centímetros. No están comunicadas con el Wirsung y especialmente en los carcinomas pueden estar presentes estructuras papilares.

En la microscopía el aspecto del revestimiento epitelial varía de acuerdo al grado de displasia. En los cistoadenomas mucinosos los quistes están recubiertos por una sola línea de células columnares productoras de mucina con abundante citoplasma y núcleo uniforme basal. La mucina intracelular es diastasa-Pas positiva y Acian Blue positiva. No hay atipia arquitectural o citológica significativa. El epitelio de los borderline está recubierto por células columnares estratificadas con displasia moderada que incluye pleomorfismo nuclear, nucléolo prominente, y perdida de la polaridad nuclear. El cistoadenocarcinoma in situ muestra atipia citológica severa, frecuentes figuras mitóticas y arquitectura cribiforme. El invasivo muestra focos de invasión al estroma, más allá de la línea epitelial, en forma inequívoca. Las áreas de transformación maligna pueden ser extensas y fácilmente identificables o pueden representar una pequeña porción del quiste. Según la extensión de la invasión se divide en intracapsular, si la invasión neoplásica no va más allá de la capa exterior o extracapsular si la invasión se extiende al páncreas adyacente o al tejido peripancreático.

El componente invasivo usualmente remeda al adenocarcinoma ductal común. Aunque se han descripto variantes como el mucinoso con estroma sarcomatoso, el mucinoso con carcinoma anaplásico y el cistoadenocarcinoma invasivo con células tumorales gigantes tipo osteoclástico. La variante anaplásica predomina en hombres y expresa citokeratina de bajo peso molecular y vimentina. En el tipo osteoclástico, las células gigantes remedan a las células de los tumores gigantes del hueso y pueden estar presentes en un nódulo parcial de la superficie del cistoadenoma[7]. La hipótesis de su formación es el atrapamiento por el tumor de monocitos derivados de la medula ósea[12].

La línea epitelial está rodeada por un estroma celular distintivo compuesto por células en forma de huso (spindle) que recuerda al estroma visto en los cistoadenomas mucinosos ováricos. Glándulas con epitelio secretor de mucina puede estar presente en el estroma pero esto no debe malinterpretarse como invasión. El estroma frecuentemente muestra evidencia de luteinización consistente en células epitelioides con citoplasma claro o eosinofílico. El estroma de los mucinosos de gran tamaño se vuelve fibrótico o hipocelular.

Algunas veces la acumulación de mucina dentro de los quistes causa necrosis por presión del epitelio y transforma esa porción del quiste en área sin epitelio. Esto complica la caracterización histológica de estas lesiones y la diferenciación con el seudoquiste, en especial si el diagnóstico está basado en una biopsia limitada de la pared del quiste. Las áreas de denudación de epitelio pueden representar 40 al 95% de la superficie del quiste y fueron descriptas hasta en el 70% de las NQM. La posibilidad de encontrar estas áreas denudadas de epitelio y la presencia de estroma ovárico o transformación maligna en una pequeña porción del quiste, obligan a un análisis histológico exhaustivo de toda la pieza de resección de la NQM.

Inmunohistoquímica

Aunque es innecesario para el diagnóstico, se ha estudiado extensamente el perfil inmunohistoquímico de las NQM. El epitelio de las NQM es positivo para citokeratina CK7, CK8, CK18 y CK19 y antígeno de membrana epitelial. La inmunoreactividad para CK20 y CA 19-9 es menos frecuente, pero puede ocurrir. El análisis del perfil de inmunohistoquímica de mucina no muestra un patrón específico[8].

El estroma ovárico expresa vimentina y actina de musculo liso. Además, las células en huso (spindle) son positivas para receptores de estrógenos (20 a 60%), progesterona (40 a 100%) y gonadotrofina coriónica humana (60%) y las células epiteliodes son positivas para inhibina, un marcador de diferenciación estromal sexual[3].

Análisis molecular

Al igual que en el adenocarcinoma ductal, en las NQM se han encontrado mutación en el gen Kras y p53. La frecuencia de estas mutaciones varía en los diferentes estudios con un rango de 0% a 80%. La frecuencia aumenta a medida que aumenta el grado de displasia y la invasión. En las formas invasivas además de estas mutaciones, se han descriptos inactivación del SMAD4/DPC4 y mutación p16[5].

Presentación clínica

El sexo, edad y localización en el páncreas depende claramente del criterio utilizado para diagnosticar las NQM. En la tabla 1 se comparan 10 series con NQM según utilicen o no el estroma ovárico como criterio diagnóstico.

En las series en donde el estroma ovárico se requiere como requisito para el diagnóstico, la inmensa mayoría de los pacientes son mujeres jóvenes (99,7%) y los quistes están localizados en cuerpo y cola (94,6%). En las series en donde el estroma ovárico no es un requisito para el diagnóstico, los pacientes son más añosos, hay mayor proporción de varones y más lesiones en la cabeza. Esta diferencia podría explicarse por la inclusión en las series sin el requisito de estroma ovárico, de pacientes con NIPM Tipo 2, que tienen semejanzas histológicas y radiológicas con las NQM. La menor proporción de mujeres y de localización distal en estas series, estaría dado por que los pacientes con NIPM tipo 2 predominan en varones y se localizan principalmente en cabeza de páncreas.

Tabla 1: Datos epidemiológicos de la NQM de acuerdo al criterio diagnóstico

	Neoplasia Quística Mucinosa Estroma ovárico como criterio diagnóstico	
	SI	NO
Pacientes	344	762
Edad	47 (18-95)	53 (19-89)
Mujeres	99,7%	79,5%
Lesiones en cuerpo y cola de páncreas	94,6%	68,1%

La edad promedio de presentación es de 45 años con un rango etario bastante amplio entre 20 a 95 años. En la mayoría de las series, la edad promedio fue mayor en los mucinoso invasivos (55 años) que en los no invasivos (44 años) ($p< 0,05$). En algunas series, la mayoría de las neoplasias localizadas en cabeza de páncreas correspondían a cistoadenocarcinoma, sin embargo, este hallazgo no fue confirmado por series más numerosas. En ninguna serie se describieron casos de NQM multifocales o localizadas en el proceso uncinado. Aunque en forma infrecuente, se han descripto varones con NQM y estroma ovárico[14]. En el trabajo de Crippa[2] se describieron 8 (4,9%) varones en 163 pacientes. En esta serie la edad de los varones fue significativamente mayor que las mujeres (63 vs 44 $p< 0,01$). En nuestra serie fueron varones 3 (5%) de 61 pacientes.

El tamaño promedio de presentación es de 7 a 8 cm, con rangos entre 1 a 35 cm. La presentación clínica depende del tamaño tumoral. Los quistes menores de 3 cm habitualmente no dan síntomas y son detectados por lo general en forma incidental. Los quistes más grandes pueden presentar síntomas por efecto de masa. Cuando están presentes, los síntomas más comunes son disconfort en el epigastrio y dolor abdominal vago. La proporción de hallazgos incidentales es de 20 a 30% de los casos. Un dato interesante en la presentación clínica es que en algunas series entre 10 a 20% de las NQM se presentan como una pancreatitis aguda o tienen antecedentes de pancreatitis aguda, lo que obliga al diagnóstico diferencial con el seudoquiste.

Las NQM presentan receptores hormonales y por lo tanto pueden crecer durante el embarazo. Se han publicado 6 pacientes con cistoadenoma mucinoso en embarazadas, 4 cistoadenomas y 2

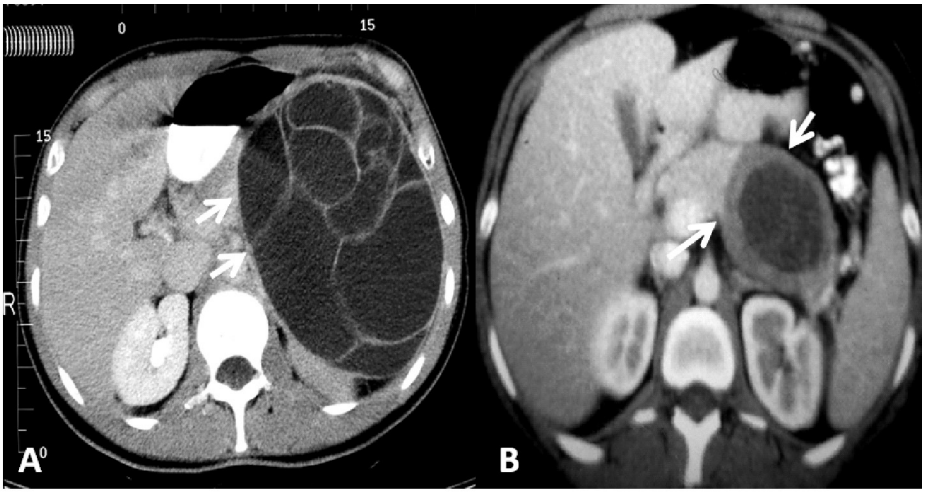

FIGURA 1
TAC con contraste de los dos patrones típicos de las NQM. A: Patrón multiquístico Y B: Patrón unilocular con pared engrosada

cistoadenocarcinomas. En todas existió un importante incremento del tamaño durante el embarazo, probablemente como consecuencia de los altos niveles de hormonas femeninas[6].

Diagnóstico radiológico

Se han descriptos dos patrones radiológicos en las NQM, el tipo macroquístico multilocular y el tipo macroquístico unilocular. El primero aunque no es patognomónico, es bastante característico y presenta 6 o más quistes de 2cm o más cada uno. La TAC o RNM con contraste demuestra claramente el patrón multiquístico, ambos estudios muestran realce con contraste de la pared del quiste y de los septos o nódulos parietales. Los septos internos tienen grosor similar a la pared externa y muestran bajo realce si se los compara con el parénquima circundante debido a la composición fibrosa del tejido y a la mínima vascularización (Fig. 1 A). El patrón macroquístico unilocular es menos específico y puede simular cualquier quiste en la Ecografía o TAC. Cuando las imágenes seccionales muestran un quiste unilocular en cuerpo y cola, con pared gruesa e irregular o con excrescencias papilares o nódulos parietales en el interior del quiste, el diagnostico más probable es el de NQM (Fig. 1 B). Por el contario, el diagnostico diferencial no es fácil en quistes uniloculares, con pared delgada, sin calcificaciones ni nódulos parietales.

En aproximadamente 20% de los casos la TAC sin contraste puede detectar calcificaciones y cuando están presentes tienden a localizarse en la pared del quiste en forma de cascara de huevo. El contenido mucinoso de estos tumores se puede sospechar por la atenuación mayor que el agua en la TAC y señal de intensidad alta en imágenes de RNM en T1 o T2.

Existe una variedad de mucinosos benignos con intensa reacción inflamatoria periquística, fibrosis densa y reacción desmoplásica con afectación de órganos vecinos que en el examen radiológico puede simular un cistoadenocarcinoma con extensión loco regional. Una interpretación errónea de las imágenes puede llevar a un inapropiado tratamiento paliativo no quirúrgico. Esta formación seudomaligna está presente en algunas series hasta en el 10% de los casos. Maire[9] describió 3 pacientes que requirieron resección de órganos vecinos por fistulización del quiste, en los tres casos la histología mostraba lesiones benignas. La intensa respuesta desmoplástica alrededor de la lesión, puede estar causada por pasaje transmural del contenido quístico, con la producción de reacción inflamatoria periquística.

En la mayoría de los pacientes el diagnóstico se basa en los métodos no invasivos. En pacientes jóvenes, en especial mujeres, con quistes en cuerpo y cola que no tienen características radiológicas típicas de NQM, la necesidad de diagnóstico invasivo es cuestionable. En esos casos, la alta sospecha de NQM, la baja morbi-mortalidad de la pancreatectomía izquierda, la posibilidad de invasividad no detectada y la falta de exactitud diagnóstica del análisis del líquido, hacen razonable

la indicación quirúrgica directa por sospecha de NQM, sin necesidad de realizar diagnóstico invasivo. Por el contrario, en pacientes añosos o con comorbilidades o lesiones ubicadas en cabeza de páncreas, situación clínica poco habitual en NQM, se puede avanzar en el diagnóstico mediante el análisis del líquido del quiste por ecoendoscopía (ver capítulo de estrategia diagnóstica general).

Factores predictivos de malignidad

En series recientes 7 a 30% de las NQM son malignas[2,11,13]. Se han publicado diferentes factores clínicos y radiológicos predictivos de malignidad histológica. La presencia de estos factores en el preoperatorio alertan sobre la probable existencia de malignidad y por lo tanto obligan a resecciones convencionales, evitando en estos casos las resecciones conservadores de parénquima u órganos. Los factores clínicos predictivos de malignidad más frecuentes son la edad y los síntomas. En la mayoría de las series los pacientes con tumor malignos fueron 5,5 años mayores que los benignos y los invasivos fueron 11 años mayores que los no invasivos. La presencia de síntomas clínicos es altamente sugestiva de malignidad, sin embargo, la ausencia de los mismos no excluye el diagnóstico de malignidad. En relación al marcador sérico CA 19-9, en una serie reciente, no sirvió para diferenciar quistes benignos de malignos[2].

Los hallazgos radiológicos predictivos de malignidad son el tamaño, el engrosamiento parietal, la presencia de nódulos parietales, la evidencia de calcificación periférica y la invasión de órganos o estructuras vasculares circundantes (Fig. 2). En el estudio de Crippa[2] todos los cánceres invasores fueron > 3 cm y 84% tenían nódulos o papilas en su morfología. Procacci[10] reportó que la presencia simultánea de calcificación del quiste, engrosamiento parietal (> 2 cm) y septos, se correlaciona con malignidad en el 90% de los 52 casos de NQM resacadas. Por el contario, ante la ausencia de estos tres signos la probabilidad de malignidad fue muy baja.

Es importante tener en cuenta que estos factores predictivos de malignidad, tienen mayor exactitud diagnóstica a medida que la malignidad clínica o histológica se hace más manifiesta. Quistes con malignidad limitada, como los carcinomas in situ o displasias de alto grado, en donde las ventajas de la resección son máximas, permanecen hasta el momento imposibles de detectar.

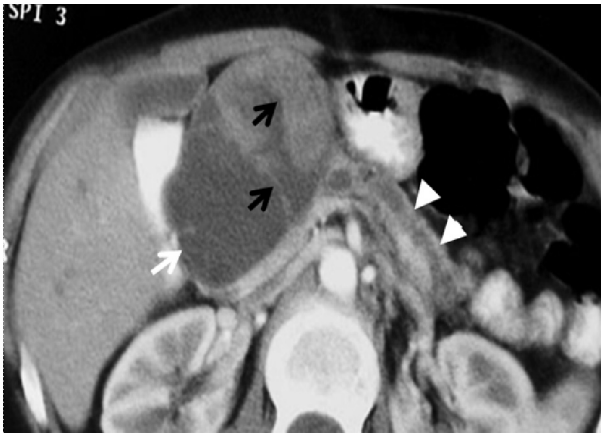

FIGURA 2
Cistoadenocarcinoma mucinoso. TAC que muestra imagen quística heterogénea en cabeza de páncreas con áreas hipodensas (flecha blanca), tabiques y áreas hiperdensas (flechas negras). En cuerpo de páncreas se visualiza dilatación del conducto pancreático principal (cabezas de flechas)

Asociación con otras neoplasias

Aunque existe poca información, no parece haber una asociación aumentada entre NQM y otras neoplasias. En relación a la asociación con neoplasias extrapancreáticas, Yamao[17] reportó en un estudio multicéntrico que 10 (6,4%) de 154 pacientes con quistes mucinosos resecados, tenían historia previa de cáncer en otros órganos. En el trabajo de Crippa[2], de 163 NQM resecadas, 23 (14%) tenían historia previa de neoplasias en otros órganos, especialmente de mama (10 pacientes). La asociación con otras neoplasias pancreáticas solo fue reportada por Yamao[17], quien encontró 2 (1,2%) tumores neuroendócrinos en 154 pacientes con NQM.

Tratamiento

La naturaleza premaligna o maligna de las NQM, la baja exactitud de los métodos diagnósticos para detectar malignidad temprana, la presentación frecuente en pacientes jóvenes y la baja morbimortalidad de la cirugía para tratarlos, son las principales razones para indicar el tratamiento quirúrgico a todas las lesiones quísticas (sintomáticas o asintomáticas) con sospecha o confirmación de NQM. Dada la edad de la mayoría de los pacien-

tes, un tratamiento conservador, aun en lesiones pequeñas benignas, condenaría a un seguimiento radiológico indefinido y aumentaría las chances de transformación maligna en un periodo de tiempo tan prolongado. Por último, la cirugía necesaria para tratarlos es la pancreatectomía izquierda que puede hacerse con baja morbilidad y prácticamente sin mortalidad.

En pacientes con alto riesgo quirúrgico (añosos o con comorbilidades), situación poco frecuente en las NQM, el tratamiento va a depender del riesgo de malignidad de la lesión. En quistes con baja sospecha de malignidad (menores de 3 cm., sin nódulos o papilas) se puede realizar observación. Por el contrario, en quistes con alta sospecha de malignidad (más de 3 cm., con nódulos o papilas) se puede avanzar con el diagnóstico invasivo para descartar o confirmar la presencia de malignidad.

A diferencia del adenocarcinoma pancreático, el mucinoso maligno tiende a ser empujador más que invasor y por lo tanto, mucinosos de gran tamaño con invasión probable a otros órganos no constituyen una contraindicación para la resección. El beneficio de una linfadenectomía no está probada y la mayoría realiza linfadenectomía regional sólo ante la sospecha de mucinosos invasivos.

Si existe metástasis hepática limitada, se las puede resecar junto con la neoplasia primaria, aunque el beneficio prolongado de esta conducta se desconoce. Resecciones no anatómicas menores, tales como enucleación o pancreatectomía central, aunque técnicamente posible, pueden ser un tratamiento inadecuado en esta enfermedad, en la que el diagnóstico de certeza de benignidad sólo se puede hacer luego de un exhaustivo examen anátomo patológico de toda la pieza de resección. En los mucinosos con rápido crecimiento durante el embarazo, se realiza resección antes del parto, sólo en casos que exista la posibilidad de restricción del crecimiento fetal.

En relación al tratamiento conservador, en los últimos años algunos autores postulan la posibilidad de observar, al igual que en la NIPM tipo 2, lesiones benignas (menores de 3 cm., asintomáticas y sin nódulos) en pacientes con bajo riesgo quirúrgico. Sin embargo, aunque ambas lesiones son mucinosas, las mismas difieren en el tipo de pacientes y en la enfermedad. En las NQM se recomienda tratamiento quirúrgico, ya que a diferencia de las NIPM tipo2, se trata de pacientes jóvenes que se curan con la resección y no necesitan seguimiento post resección ya que no tienen riesgo de multifocalidad, de recurrencia local o de neoplasias pancreáticas o extrapancreáticas.

Evolución

La sobrevida después de la resección de la NQM depende de la extensión de la invasión. La resección completa de los no invasivos, incluso aquellos con carcinoma in situ es curativa y resulta en una sobrevida de 100% a los 5 años. Estos pacientes no tienen riesgo de recurrencia y por lo tanto no necesitan seguimiento post-operatorio. Las pocas recurrencias publicadas en NQM no invasivos, están originadas en la presencia de componente invasivos no detectado en el examen anatomopatológico de la pieza de resección.

Cuando existe componente invasivo el pronóstico cambia drásticamente. La recurrencia después de la resección de mucinosos invasivos es frecuente y tiene un mal pronóstico. Las recidivas más comunes son en el peritoneo y en el hígado. En la serie de Crippa y Zamboni los pacientes con cáncer invasivo tuvieron sobrevidas de 57% a 50% a los 5 años. En otras series la sobrevida a los 5 años de los invasivos varía entre 20% y 63%[13].

Thompson[16] describió los siguientes factores

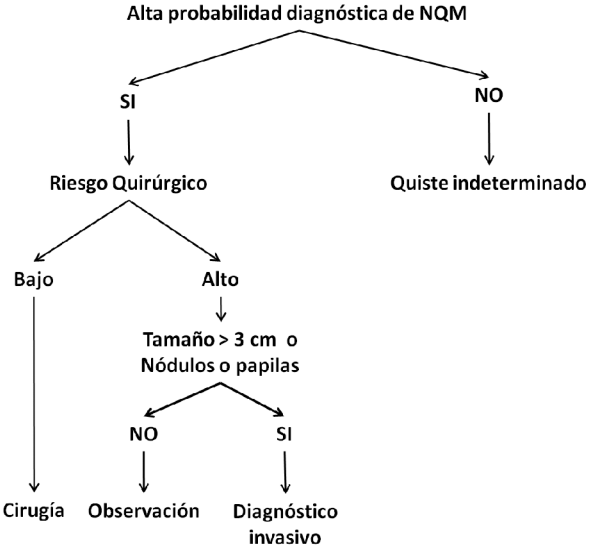

FIGURA 3

Algoritmo terapéutico en pacientes con Neoplasia Quística Mucinosa. El objetivo del diagnóstico invasivo es descartar o confirmar la presencia de malignidad.

Tabla 2: Series con 50 o más pacientes con Neoplasia Quística Mucinosa

Autor	Año	Número pacientes	Mujeres	Cuerpo y cola	Asintomáticos	Malignos invasor
Crippa[2]	2008	163	95%	97%	25%	12%
Zamboni[18]	1999	56	100%	93%	11%	30%
Reddy[11]	2004	56	98%	94%	16%	7%
Ocampo	2011	61	95%	92%	31%	13%

asociados a mal pronóstico: aneuploidía, disminución o ausencia de receptores de progesterona en células del estroma ovárico, tumor mayor de 15 cm y aumento de la inmunoreactividad para p53. Los mucinoso con invasión intracapsular tienen mejor pronóstico que los mucinosos con invasión extracapsular. El pronóstico de las NQM invasivas es mejor que las NIPM invasivas sólo cuando la enfermedad está localizada en el páncreas. Cuando la malignidad se extiende más allá del páncreas o a los ganglios, el pronóstico es igualmente malo para las dos neoplasias. El pronóstico del cistoadenocarcinoma irresecable es malo y similar al adenocarcinoma ductal irresecable. No existen datos suficientes para recomendar tratamiento adyuvante en estas neoplasias.

En relación al seguimiento luego de la resección de mucinosos invasivos, se recomienda examen clínico y radiológico cada 6 meses para detectar recurrencia local o metástasis a distancia, durante los dos primeros años. A partir de ese período, si no existen cambios, se puede realizar los exámenes una vez por año.

En la tabla 2 se compara nuestra serie de pacientes con NQM con otras series publicadas y en la Figura 3 se describe un algoritmo de manejo para pacientes con Neoplasia Quística Mucinosa.

Referencias bibliográficas

1. Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. Am J Clin Pathol 1978; 69: 573-80.
2. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. Ann Surg 2008; 247: 571-9.
3. Fukushima N, Fukayama M. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: pathology and molecular genetics. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007; 14: 238-42.
4. Goh BK, Tan YM, Kumarasinghe MP, et al. Mucinous cystic tumor of the pancreas with ovarian-like mesenchymal stroma in a male patient. Dig Dis Sci 2005; 50: 2170-7.
5. Iacobuzio-Donahue CA, Wilentz RE, Argani P, et al. Dpc4 protein in mucinous cystic neoplasms of the pancreas: frequent loss of expression in invasive carcinomas suggests a role in genetic progression. Am J Surg Pathol 2000; 24: 1544-8.
6. Kato M, Kubota K, Kita J, et al. Huge mucinous cystadenoma of the pancreas developing during pregnancy: a case report. Pancreas 2005; 30: 186-8.
7. Kohan G, Ocampo C, Zandalazini H, et al. Tumor de células gigantes de páncreas tipo osteoclásticas. Rev. Argent. Cirug. 2008; 95: 173-6.
8. Luttges J, Feyerabend B, Buchelt T, et al. The mucin profile of noninvasive and invasive mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Am J Surg Pathol 2002; 26: 466-71.
9. Maire F, Hammel P, Terris B, et al. Benign inflammatory pancreatic mucinous cystadenomas mimicking locally advanced cystadenocarcinomas. Presentation of 3 cases. Pancreatology 2002; 2: 74-8.
10. Procacci C, Biasiutti C, Carbognin G, et al. Characterization of cystic tumors of the pancreas: CT accuracy. J Comput Assist Tomogr 1999; 23: 906-12.
11. Reddy RP, Smyrk TC, Zapiach M, et al. Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 1026-31.
12. Sarnaik AA, Saad AG, Mutema GK, et al. Osteoclast-like giant cell tumor of the pancreas associated with a mucinous cystadenocarcinoma. Surgery 2003; 133: 700-1.
13. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, et al. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? Ann Surg 2000; 231: 205-12.
14. Suzuki M, Fujita N, Onodera H, et al. Mucinous cystic neoplasm in a young male patient. J Gastroenterol 2005; 40: 1070-4.
15. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International

consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Pancreatology 2006; 6: 17-32.
16. Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, et al. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. Am J Surg Pathol 1999; 23: 1-16.
17. Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K, et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society. Pancreas 2011; 40: 67-71.
18. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. Am J Surg Pathol 1999; 23: 410-22.

Neoplasia intraductal papilomucinosa

La neoplasia intraductal papilo mucinosa (NIPM) esta caracterizada por el reemplazo del epitelio ductal normal por células columnares productoras de mucina, con grado variable de proliferación papilar y atipia celular. El primer caso de NIPM fue descripto en Japon en el año 1982 y llevo más de una década para que el resto del mundo reconozca esta entidad. En la actualidad, es uno de las neoplasias quísticas más frecuentes gracias al incremento en el uso de los métodos diagnósticos por imágenes. La NIPM representa en la actualidad aproximadamente el 7% de las neoplasias pancreáticas, el 20 a 25% de todas las resecciones pancreáticas y el 50% de los quistes pancreáticos incidentales.

Denominación

En 1982 Ohashi[18] fue el primero que publicó una serie de neoplasias mucinosas originadas en el conducto pancreático, con dilatación prominente del mismo y secreción de abundante mucina. Denominó a este tipo de neoplasia "Cáncer de páncreas secretor de mucina" y enfatizó que había que diferenciarlo del cáncer de páncreas ductal convencional y de los quistes clásicos (serosos y mucinosos). En la tabla 1 se mencionan una lista de los términos utilizados para describir la NIPM en las dos últimas décadas. Debido a la confusión en la terminología la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1996 y el Instituo de patología de las fuerzas armadas en 1997, llamaron a esta patología "Tumor intraductal papilo mucinoso" y lo diferenciaron de la otra neoplasia mucinosa del páncreas que son las neoplasias quísticas mucinosas. Su actual denominación de "Neoplasia Intraductal Papilo Mucinosa "(NIPM) surgió de la clasificación revisada por la OMS en el 2000[46].

Tabla 1: Términos usados en el pasado para describir la NIPM

Ectasia ductal mucinosa
Tumor productor de mucina
Tumor hipersecretor de mucina
Cistoadenoma o cistoadenocarcinoma ducto ectatico
Tumor quístico mucinoso ducto ectasiante
Ectasia ductal papilo mucinosa
Adenomatosis vellosa mucinosa
Neoplasia intraductal papilar

Incidencia e epidemiología

En los últimos años hubo un incremento notable en la incidencia de NIPM, incluso algunos la denominan una "epidemia" de NIPM. La pregunta que surge es si la NIPM es una nueva entidad o existía antes de 1982 y no era reconocida. Algunos postulan que es una nueva entidad producto de mutaciones geneticas como consecuencia de factores ambientales desconocidos. Otros autores sugieren que es una enfermedad ya existente y que el aumento actual de la incidencia es por un mayor reconocimiento de la enfermedad. Para evaluar si la NIPM representa una nueva enfermedad o permaneció no reconocida anteriormente, Tollefson[43] de la Clínica Mayo evaluó 84 tacos de anatomía patológica de 4000 pacientes con cáncer de páncreas tratados entre 1960 y 1980. Se seleccionaron los pacientes que en el informe anatomo patológico tenían términos como "mucinoso" "quístico" o "papilar". El diagnóstico de NIPM fue hecho en 21 de estos 84 pacientes, lo que impica que la NIPM estaba presente antes de 1982, pera no era reconocida. El aumento de casos resgistrado en los últimos años obedece a un mayor reconocimiento de la enfermedad, gra-

cias a una mayor información y al uso masivo de los métodos por imágenes.

Se sabe muy poco sobre la incidencia de la NIPM en la población general. El único estudio sobre la epidemiología de la NIPM fue reportado por Reid Lombardo[27] de la Clínica Mayo. Ajustado por sexo y edad la incidencia acumulativa de NIPM en una determinada localidad (Olmstd County) fue de 2.04 cada 100.000 personas. La prevalencia de la enfermedad en un punto determinado fue de 25,96 casos cada 100.000 personas. La limitacion de este trabajo es que podría subestimar la incidencia ya que sólo analiza pacientes que fueron vistos por los sistemas de salud y no tienen en cuenta los asintomáticos que desconocen su enfermedad.

En relación a los factores de riesgo, no existen estudios que identifiquen factores asociados al desarrollo de NIPM, tales como tabaco, alcohol, infecciones, historia familiar o geográfica. En la actualidad, los estudios genéticos permanencen como la única esperanza para entender mejor la etiología de esta enfermedad. La ausencia de evidencia, por supuesto, no elimina categoricamnete estos factores y uno tiene que aceptar la escasez de investigación en el área.

Clasificación

La NIPM se puede clasificar de acuerdo a su conducta biológica y aspecto radiológico. De acuerdo a su conducta biológica la OMS los divide en Benignos (Adenoma intraductal papilo muicinoso), Borderline o de potencial maligno incierto (NIPM con displasia moderada) y Malignos (Carcinoma intraductal papilomucinoso). La clasificación clínicamente más útil se basa en los hallazgos radiológicos. La NIPM es una enfermedad intraductal que produce moco y dilata, de acuerdo a su localización, distintos sectores del sistema ductal pancreático. Según el patrón de dilatación del sistema ductal se clasifican en Tipo 1, 2 y mixto. El Tipo 1 afecta al conducto pancreático principal y se caracteriza, según la extensión tumoral, por la dilatación difusa o segmentaria del conducto pancreático principal. En el Tipo 2, el tumor se localiza en uno o más conductos laterales sin afectación del conducto pancreático principal, la producción abundante de moco dilata el conducto secundario y produce el aspecto radiológico característico tipo quístico de la NIPM. Si esta afectado un solo conducto secundario toma el aspecto de un quiste y se denomina tipo unilocular , mientras que cuando afecta mas de un conducto secundario toma un aspecto en racimos de uva y se denomina tipo conductos dilatados Por último, el tipo mixto es cuando existe afectación y dilatación del conducto pancreático principal y los conductos laterales. Esta clasificación es fundamentel ya que en base a ella se realiza el manejo de los pacientes con NIPM.

Origen y patogénesis

El origen de la NIPM se desconoce, aunque recientemente se describió un sector especial en el epitelio de los conductos pancreáticos que podría ser el origen de esta neoplasia. Strobel[35] describió un compartimiento ductal especial con forma de bolsas ciegas tipo glandular que la denominó Glandula ductal pancreática. Estos sectores especiales del conducto tienen diferencias morfológicas y moleculares con el resto de las áreas de los conductos normales. Cuando estas áreas son expuestos a injuria crónica desarrollan metaplasia mucinosa tipo gastroinetstinal y podrían ser el origen de las lesiones mucinosas intraductales de páncreas. La injuria crónica que gatilla la metaplasia se desconoce, pero algunos autores la asocian a fenómenos infecciosos o químicos, como el reflujo duodenal. Además, datos en modelos animales indican que las nitrosaminas juegan un rol significativo en el desarrollo tanto de las NIPM como del adenocarcinoma ductal sólido.

Historia natural

La NIPM es una lesión premaligna o maligna. Al igual que en la NQM, el hallazgo de varios grados de displasia coexistiendo en un mismo tumor y la observación clínica que los pacientes añosos tienen mayor riesgo de malignidad, apoyan la hipótesis de una secuencia de hiperplasia-displasia - cáncer en el desarrollo de la NIPM. La progesión de hiperplasia a cáncer no sólo tiene cambios histológicos sino también moleculares, con activación de diferentes mutaciones de acuerdo a la progresión tumoral. Actualmente existe controversias si la NIPM se origina en un sector celular único con expansión clonal subsiguiente o si por el contrario, existe una predisposición de todo el epitelio ductal a desarrollar enfermedad a partir de precursores múltiples (defecto de campo).

La noción de un defecto de campo en esta neoplasia se apoya en varias observaciones. En primer lugar, la existencia de enfermedad multifocal en aproximadamente el 40% de los casos de NIPM Tipo 2. En segundo lugar, se ha descipto recurrencia en el remanente pancreático en 8% de los pacientes resecados por NIPM no invasiva y márgenes negativos. Por último, se han observado alteraciones genéticas, como por ejemplo mutación K ras, en el epitelio de conductos pancreáticos alejados de la lesión original.

El riesgo de transformación maligna esta influenciada principalmente por el tipo de NIPM. En numerosas series la NIPM Tipo 1 y 2 muestran comportamiento biológico y clínico totalmente diferente. Varios estudios demuestran que la NIPM Tipo 2 tiene en forma significativa mayor incidencia de pacientes asintomáticos, de lesiones multifocales y de pancreatitis aguda que la NIPM Tipo 1[4]. En relación al comportamiento biológico, la NIPM Tipo 2, muestra una frecuencia significativamente menor de formas malignas y de carcinoma invasor (Tabla 2).

Algunos consideran a la NIPM Tipo 2, gracias al uso masivo de los métodos por imágenes, como una "enfermedad de la tecnología" y dada la benignidad y aparición en pacientes añosos, es probable que los pacientes con esta patológica mueran con la enfermedad y no de la enfermedad. La NIPM Tipo mixto muestra un comportamiento clínico y biológico similar al Tipo 1, por los que muchos consideran que en realidad es una extensión a los conductos secundarios del Tipo 1.

El tiempo de progresión entre adenoma a carcinoma se desconoce, aunque se piensa que el mismo es extremadamente lento. En base a estudios retrospectivos sobre la edad de presentación de las formas benignas y malignas, se calcula que el tiempo de transformación maligna es de aproximadamente 5 a 8 años. En el trabajo de Levy[13], se calculó el riesgo de transformación maligna a través del tiempo, a partir del primer signo de NIPM en 106 pacientes. Los resultados de este estudio demostraron que el riesgo de desarrollar displasia de alto grado o carcinoma invasor, 10 años después del primer signo de NIPM, fue de 48% y 29% respectivamente. El riesgo de malignidad a los 5 años fue de 63% en la NIPM Tipo 1 y de 15% en la NIPM Tipo 2.

Tabla 2: Diferencias clínicas y biológicas del Tipo 1 y 2

	NIPM Tipo 1	NIPM Tipo 2	P
Asintomáticos	13%	34,5%	< 0,05
Multifocales	0	23%	< 0,05
Pancreatitis aguda	11%	17%	< 0,05
Malignidad	60%	22%	< 0,05
Carcinoma invasor	42%	11%	< 0,05

Histologia

Macroscópicamente se caracteriza por la afectación del conducto pancreático principal y/o secundarios. En el Tipo 1 la totalidad del sistema ductal principal puede estar dilatado y tortuoso, aunque en la mayoría de los casos el epitelio neoplasico esta limitado a la cabeza de la glandula. El tamaño varía desde 10 mm hasta varios cm. con afectación de todo el páncreas. En lesiones Tipo 1 el párenquima pancreático adyacente es usualmente firme y tiene un color rosado o blanco reflejando cicatriz y cambios obstructivos de pancreatitis crónica. En el Tipo 2, por el contrario, el pancreas adyacente aparece generalmente con características histológicas normales.

Microscópicamente muestra un epitelio displásico que puede ser plano, micropapilar o papilar grosero. Las fomaciones papilares pueden ser desde mínimas áreas granulosas a masas exuberantes intraluminales friables. El epitelio papilar en forma característica esta compuesto por células altas columnares con citoplasma claro. El estroma celular subepitelial tipo ovárico caracterisitico de las NQM esta asuente en la NIPM.

Las NIPM muestran diferentes grados de displasia, incluso en el mismo tumor. La clasificación de la OMS de neoplasias pancreáticas publicada en 1996, la modificación de la AFIP del 2007 y la clasificación según malignidad o invasividad se detallan en la Tabla 3.

A medida que la transformación neoplásica progresa y las papilas se empiezan a formar, una o más de estas 4 tipos celulares emergen: 1) tipo gástrico, 2) pancreatobiliar 3) intestinal y 4) oncocítica. Esta clasificación histológica tiene un importante significado clínico y biológico. En la Tabla 4 se detalla el epitelio que remeda y la displasia más frecuente en los distintos tipos de papila.

Tabla 3: Tipos de displasia y su clasificación según malignidad o invasividad

OMS (1996)	AFIP (2007)	Benignos o malignos	No invasores o Invasores
Adenoma	Leve	Benignos	No invasor
Borderline	Moderada	Benignos	No invasor
Carcinoma in situ	Severa	Malignos	No invasor
Carcinoma invasor	Invasora	Malignos	Invasor

Tabla 4: Características de los diferentes tipos de papila en la NIPM

Papila	Epitelio que imita	Conductos de origen	Displasia	Predomina	Carcinoma Invasor
Gástrica	Foveola gástrica	Pequeños, periféricos	Leve	NIPM Tipo 2	Tubular
Intestinal	Neoplasias vellosa intestinal	Principal	Moderada o severa	NIPM Tipo 1	Coloide
Pancreatobiliar	Neoplasias colangiopapilar	Principal	Severa	NIPM Tipo 1	Tubular
Oncocitica	Neoplasias oncocíticas	Principal	Severa	NIPM Tipo 1	Tubular

El Tipo gástrico o null, tienen baja actividad proliferativa y raramente exhibe transformación maligna. El Tipo intestinal, es el tipo más común, compuesta por proyecciones largas, bien formadas, tipo dedos (papila con un eje fibrovascular) idénticas a los adenomas vellosos intestinales y colónicos. El Tipo pancreatobiliar es el menos común, compuesta por papilas arborizadas complejas cubiertas por células cuboideas semejantes a la neoplasia papilar del árbol biliar. El Tipo oncocítico; originalmente descripto como una categoría separada llamada neoplasia intraductal oncocítico papilar, muestra papilas complejas similar al pancreatobiliar, pero la línea celular revela abundante mitocondrias que le da la apariencia distintiva oncocítica, tiene además nucléolo único prominente, con numerosas células tipo “globet”. Hay menos de 20 casos publicados y por lo tanto poco se conoce de la conducta clínica y patológica. A pesar de su naturaleza proliferativa y gran tamaño, la mayoría son carcinomas in situ, el carcinoma invasor no es frecuente y si esta presente es usualmente limitado en cantidad.

Existe considerable evidencia que los patrones intestinales y pancreatobiliares no son mero reflejos de grado en un esquema de progresión único, mas bien representa distintos subtipos de NIPM, como lo demuestra sus diferentes agresividad biológica y su perfil molecular. Mientras que el tipo pancreatobiliar es más agresivo, el intestinal y el null son menos agresivos. No es común ver en la misma NIPM papilas tipo intestinal y pancreatobiliar, mientras que el tipo gástrico puede ser visto en areas de transición con las del tipo intestinal o pancreatobiliar. Esta observación implica la posibilidad que el tipo gástrico foveolar puede ser un presursor genéticamente menos avanzado tanto de la intestinal como del pancreatobiliar.

Cuando existe progresión a carcinoma invasor, el mismo puede ser de dos tipos: 1) tipo tubular, caracterizado por elementos glándulas tubulares pequeños infiltrante que estan ampliamente separado por estroma desmoplásico y son morfológicamente indistinguible del adenocarcinoma ductal de páncreas o 2) tipo coloide (muconodular o quiste no mucinoso) que es morfológicamente muy similar, si no idéntico, al de otros órganos exocrinos, por ej mama y piel. El carcinoma coloide consiste en pool de mucina extracelular en el estroma, en este pool de mucina estan flotando relativamente pocas células neoplásicas dispuestas en tiras o cluster. Algunas veces tienen apariencia de células

en anillo de sello. Este patrón de invasión debe ser distinguido del derrame benigno de mucina en el estroma extracelular como resultado de la ruptura ductal. El derrame benigno de mucina, a diferencia del coloide, esta asociado a una respuesta inflamatoria intensa y no tienen células neoplásicas. El coloide en páncreas casi invariablemente se desarrolla en asociación con NIPM.

Inmunohistoquímica

La NIPM es una neoplasias intraductal y por eso expresa marcadores de diferenciación epitelial por inmunohistoquímica tales como pancitokeratina (CK 7, CK 8, CK 18 y CK 19), CEA y CA 19-9. Además expresan marcadores relacionados a la mucina como las glicoproteínas MUC. Estas glicoproteínas son una familia heterogenea de proteínas, algunas de ellas localizadas en la membrana celular y otras excretadas como proteínas secretorias. El MUC 1 es una glicoproteína de membrana, referida como mucina tipo mamaria, ya que se expresa en la membrana apical de células epiteliales mamarias. En neoplasias pancreáticas, el MUC 1 ha sido encontrado como un marcador de fenotipo agresivo, expresado en PanIN de alto grado de displasia y fundamentalmente presente en forma uniforme en el adenocarcinoama ductal infiltrante. El MUC1 es infrecuente en la NIPM (12%) y cuando esta presenta se los ve fundamentalmente en papilas tipo pancreatobiliar (44%). El MUC 2 por otro lado es una mucina tipo secretoria producida casi exclusivamente por las células globet y se cree que su función es actuar como una barrera protectora en el epitelio intestinal. El MUC 2 esta presente en forma uniforme en el carcinoma coloide que presenta una forma menos agresiva, con su bien documentada propiedad “formadora de gel” englobando las células neoplasicas y limitando su extensión. El MUC 5 AC esta expresado por la superficie de la celula mucosa del estómago, no es detectado en el páncreas normal, pero si en forma consistente en todas las NIPM. La expresión de proteínas MUC y CDX 2 (marcador de diferenciación intestinal) en los diferentes tipos de papila se describen en la Tabla 5.

Las dos vías involucradas en la carcinogénesis de la NIPM se detallan en la Figura 1. Estas vías difieren de la lesión precursora PanIn y del adenocarcinoma ductal, a pesar de la similitud morfológica entre estas entidades.

Análisis molecular

Varias de las anormalidades moleculares identificadas en el PanIn y en el adenocarcinoma ductal de páncreas, como la mutación Kras y p53 han sido identificadas en la NIPM, aunque con menor frecuencia. La mutacion Kras es más prevalente en casos de displasia de alto grado y puede ser un evento primario clave que permite alteraciones genéticas subsecuentes. La inactivación del gen p53 aparece como un evento tardío, ya que sólo ocurre en las neoplasias que muestran displasia de alto grado o carcinoma invasor. La NIPM no expresa la mutación p16 y DPC4, involucrada en 90% y 50% respectivamente en el adenocarcinoma ductal de páncreas. Las alteraciones moleculares más frecuentes en la NIPM que en el adenocarcinoma ductal son las SKT11/LKB1 y la mutación PIK3CA. Estudios reciente analizaron la

Tabla 5: Expresión de proteína MUC y CDX2 en los diferentes tipos de papila

	MUC 1	MUC 2	MUC 5	CDX 2
Intestinal	-	+	+	+
Pancreatobiliar	+	-	+	-
Gástrica	-	-	+	-
Oncocitica	+	-	+ (focal)	+/-

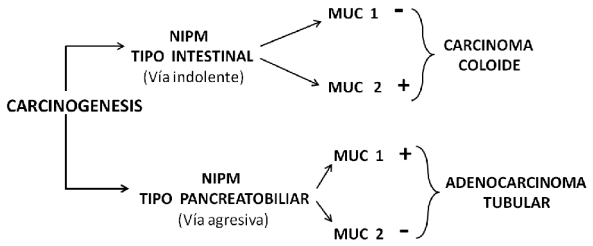

FIGURA 1
Vías de carcinogénesis en la NIPM según la expresión de MUC

expresión de la proteína Sonic hedgehog (Shh) en la NIPM y sugieren que juega un rol central en su tumorogenesis.

Presentación

La relación Hombre: Mujer varía en las diferentes series, aunque en general predominan ligeramente los varones, con una proporción de 2,5 a 1. En series recientes, esta relación presentó variaciones de acuerdo a las regiones geográficas. En serie de Japon y Korea predominan claramente los hombres con una relación de 3 a 1,8; mientras que en EEUU y Europa la relación es de 1,3 a 0,7. La edad media al momento de la resección es similar en casi todas las series entre 62 y 67 años, aunque el rango es variable entre 35 a 80 años. Los síntomas de la NIPM son vagos e inespecíficos y entre 17 a 40% son asintomáticos. La mayoría de los pacientes tienen una historia de dolor abdominal vago o dolor lumbar (50-70%), muchos se presentan con pancreatitis aguda recurrente (20-40%) o pancreatitis crónica idiopática. Entre los síntomas se mencionan inexplicable perdida de peso (30-50%), esteatorrea sin dolor abdominal (5-20%) e ictericia (10-25%) (menos frecuente que en el adenocacarcinoma ductal). La diabetes de reciente comienzo o empeoramiento de la misma se observa en el 20 a 30% de los pacientes.

En las grandes series, la frecuencia de pancreatitis aguda varía entre 12 y 67%. En el trabajo de Pelletier[24] se analizó la relación entre pancreatitis aguda y NIPM en 185 pacientes. Sesenta y cuatro (34,6%) tuvieron al menos un ataque de pancreatitis aguda (mediana=2, rango=1 – 10). Los pacientes con NIPM Tipo 2 tuvieron mayor frecuencia de ataques de pancreatitis aguda que los pacientes con NIPM tipo 1 (45,3% vs 21,5% p<0,001). La pancreatitis aguda en la mayoría de los pacientes no fue severa y tuvo un score de Balthazar promedio de 1 (0-6). En pacientes que no fueron resecados se observaron recurrencia, por el contrario, ningún paciente resecado presentó recurrencia. El sexo masculino fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con pancreatitis aguda que en los paciente sin pancreatitis aguda (76,6% vs 36,4%, p<0,05). El desarrollo de pancreatitis aguda permitió el diagnóstico de NIPM en todos los casos, excepto en 3 pacientes. El tiempo entre el primer ataque y la cirugía fue de 16 meses (1-204 meses). Según los autores la pancreatitis aguda no aportó dificultades técnicas a la cirugía, quizás por el largo periodo entre el ataque de pancreatitis aguda y la cirugía.

En el laboratorio puede existir hiperamilasemia persistente debido a la oclusión parcial o completa del Wirsung con mucina. Los marcadores tumorales estan elevados en menos del 20% de los casos y no siempre son indicativos de malignidad.

Diagnóstico

Los objetivos de las imágenes en la evaluación de los pacientes con NIPM son: 1) establecer el diagnóstico, 2) clasificar en Tipo 1, 2 o mixto, 3) evaluar localización y extensión en el conducto pancreático o en sus ramas laterales, 4) identificar factores radiológicos de benignidad o malignidad y 5) determinar la presencia de multifocalidad. Las modalidades diagnósticas más utilizadas son: Tomografía Axial Computada (TAC), Resonancia Nuclear Magnética (RNM), Ecoendoscopía (EE), Colangiografía endoscópica retrógrada (CPRE) y Tomografía con emisión de positrones (PET).

Los hallazgos más característicos en los métodos por imágenes son la dilatación quística del conducto pancreático principal o sus ramas, proyecciones papilares del epitelio y areas sólidas de transformación maligna. El diagnóstico radiológico de NIPM se confirma ante la demostración de crecimiento papilar en el conducto pancreático principal, ramas laterales o ambos. En el pasado el diagnóstico de NIPM se realizaba por CPRE, al demostrar la triada de Ohashi: papila prominente (bulging), secreción de moco por la papila y conducto pancreático dilatado. En la actualidad, el diagnóstico radiológico se realiza con métodos no invasivos como la TAC y la RNM.

Los hallazgos radiológicos de la NIPM varían según el tipo morfológico. El diagnóstico de NIPM tipo 1 es altamente sugestivo cuando se visualiza una dilatación quística del conducto pancreático principal en ausencia de masa obstructiva, con o sin la presencia de proyecciones papilares, nódulos murales o globulos de mucina. La dilatación puede ser segmentaria o difusa (Figura 2 y 3). Se considera dilatación del conducto pancreático principal cuando supera los 5 mm en la cabeza, 4 mm en el cuerpo y 3 mm en la cola. Las calcificaciones intraductales ocurren en cerca del 11% y el parénquima pancreático puede aparecer agrandado con signos de pancreatitis aguda o puede estar atrófico.

El diagnóstico de NIPM Tipo 2 se establece cuando se demuestra la comunicación entre un quiste y el conducto pancreático principal. Sin embargo, la falta de visualización de esa comunicación no lo descarta, ya que la misma puede ser pequeña o estar colapsada. En quistes con gran producción de moco la comunicación es fácilmente identificable. Cuando no se visualiza la comunicación, el diagnóstico diferencial con

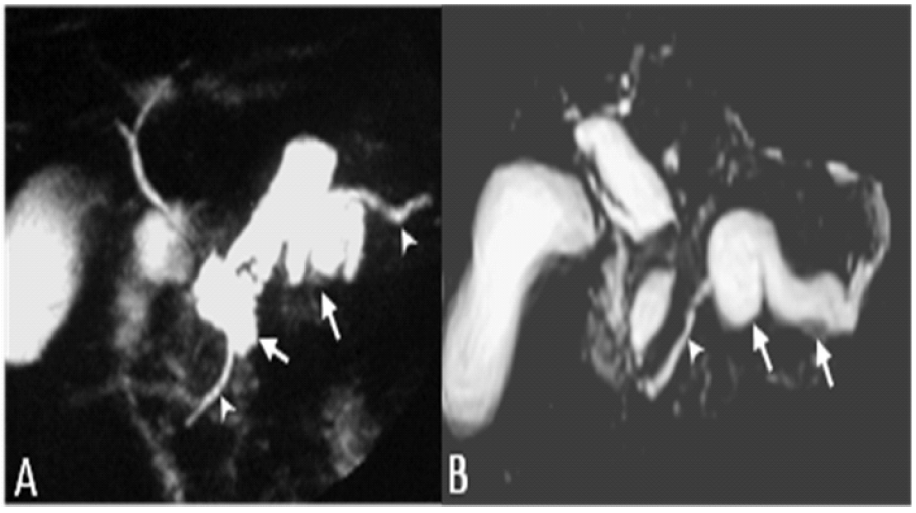

FIGURA 2

RNM que muestra NIPM Tipo 1 segmentaria. A: Dilatación del conducto pancreático principal en cuerpo de páncreas (flechas) con conservación del conducto en cabeza y cola de páncreas (cabeza de flecha). B: Dilatación del conducto en cuerpo y cola (flecha) con conservación del conducto en la cabeza de páncreas

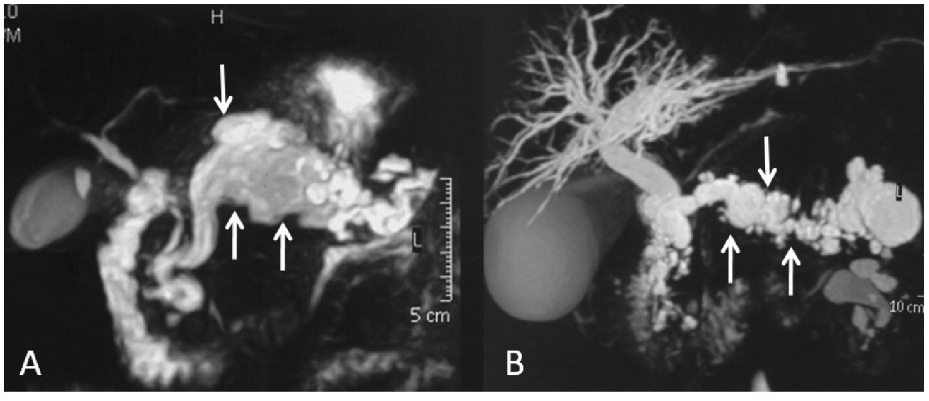

FIGURA 3

RNM que muestra NIPM Tipo 1difuso. A: Dilatación difusa de todo el conducto pancreático principal con áreas de hipointensidad correspondiente a elementos sólidos en su interior (flechas). B: Dilatación difusa del conducto pancreático principal (flechas)

quistes serosos o mucinosos es más difícil. El mejor método diagnóstico para evaluar la comunciación entre los quistes y el conducto pancreático principal es la RNM con reconstrucción planar (Figura 4). Los quistes pueden estar localizados en cualquier sector del páncreas, pero son más frecuentes en la cabeza, particularmente en el proceso uncinado y en el cuello del páncreas. La TAC o la RNM muestran un quiste o un racimo de pequeños quistes con margenes lobulares y pared fina. La apariencia típica de la NIPM tipo 2 en las imágenes es la de un racimo de uva con quistes uno al lado de otro, en contraste con la NQM que tienen la apriencia de naranja con quistes dentro de los quistes.

El diagnóstico de NIPM tipo mixto se realiza cuando se visualiza dilatación del conducto principal y de los conductos secundarios (Figura 5). En algunos casos se debe hacer el diagnósico diferencial entre el Tipo Mixto y la NIPM tipo 2 con dilatación del conducto pancreático debida a la hiperproducción de moco y no por enfermedad. La presencia en el tipo mixto de engrosamiento parietal o presencia de nódulos parietales en el conducto pancreático principal indica enfermedad en el mismo y hace el diagnóstico de NIPM tipo mixto. En ausencia de estos hallazgos, la diferenciación radiológica es imposible y finalmente el diagnóstico definitivo de tipo de lesión se realiza en el análisis anatomo patológico de la pieza de resección. Un hallazgo reciente interesante es la existencia de lesiones tipo mixto en el examen anatomopatológico y no en las imágenes. En una serie reciente el 20% de los pacientes operados por NIPM Tipo 2 sin dilatación del Wirsung en las imágenes, tuvieron en el análisis anatomopatológico enfermedad en el mismo[6].

La detección de nódulos parietales es importante no sólo para el diagnóstico sino también para detectar las formas malignas. La habilidad para detectar los nódulos en el interior de los conductos pancreáticos es variable y depende de la calidad de las imágenes. En series recientes en donde se compara TAC multicorte con reconstrucción multiplanar, RNM de última generación y ecoendoscopía, la exactitud diagnóstica para la detección de nódulos es similar en los tres métodos diagnósticos. Cuando son visibles tienen un aspecto hiperecogénico en la ecografía percutánea o ecoendoscopía, hiperdenso con realce en la TAC con contraste e hipointenso en la RNM en imágenes T2 (Figura 6).

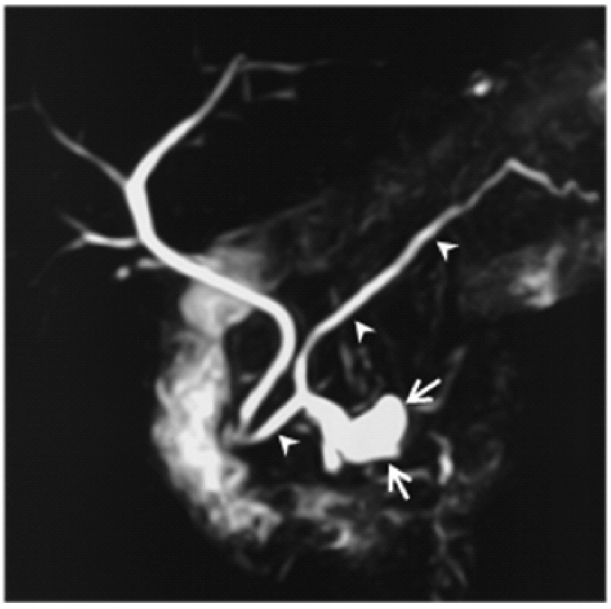

FIGURA 4
RNM que muestra NIPM Tipo 2: Dilatación de un conducto secundario (flechas), comunicado con el conducto pancreático principal normal (cabeza de flechas)

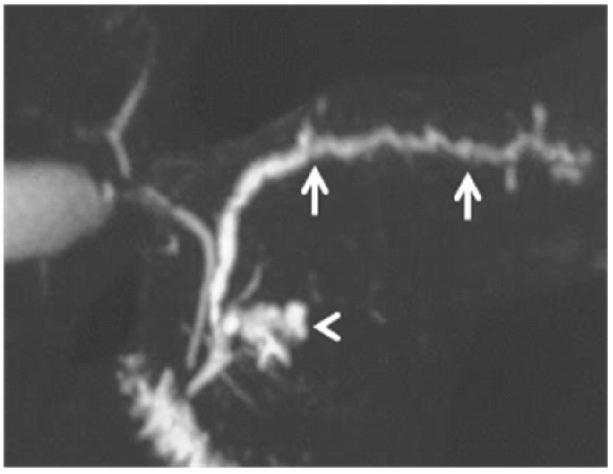

FIGURA 5
RNM que muestra NIPM Tipo Mixto. Dilatación del conducto pancreático principal (flechas), asociado a dilatación de conductos secundarios (cabeza de flecha)

Hay que considerar que la presencia de plugs de mucina, septos o engrosameinto parietal pueden ser confundidos con nódulos y en todas las series existen falsos positivos de nódulos parietales que oscila entre 30 a 50%. El íntimo contacto con la pared, la posición no gravitacional y la demostración de vascularización interna del nódulo, son los

FIGURA 6
Nódulos parietales en NIPM. A: TAC que muestra imágenes hiperdensa (flechas) que corresponde a nódulos parietales en el interior del conducto pancreático dilatado hipodenso. B: RNM en T2 que muestra imagen hipointensa (flecha) que corresponde a nódulo parietal en el interior del conducto pancreático dilatado hiperintenso.

elementos claves para confirmar la presencia del nódulo parietal. El globo de mucina, por el contrario, puede modificar su posición dependiendo de la gravedad, esta separado de la pared y no muestra vascularización interna.

Un aspecto interesante es cuando se evalua los criterios de resecabilidad local por TAC en forma similar a los descriptos para el carcinoma ductal de páncreas. En el caso de la NIPM la TAC puede sobreestimar la irresecabilidad, al demostrar tejidos blandos inflmatorios alrededor de la arteria mesentérica superior simulando infiltración tumoral. En un trabajo de Vullierme[44] se evaluaron criterios de resecabilidad por TAC en 44 pacientes con NIPM, en 12 pacientes existían criterios de irresecabilidad local por TAC debido a una supuesta infiltración de la arteria mesentérica superior. De los 12 pacientes, en 10 (83%) se comprobó que existía tejido inflamatorio y no tumoral alrededor de la arteria mesentérica superior y por lo tanto pudieron ser resecados.

Evaluación Endoscópica: Para evaluar en forma endoscópica la NIPM se ha utilizado la CPRE y la ecoendoscopía.En la actualidad, la CPRE ha sido reemplazada por métodos diagnósticos no invasivos que muestran hallazgos similares. Además, la CPRE en algunos pacientes puede no rellenar todo el sistema ductal o no mostrar los quistes de la NIPMN Tipo 2 debido a la presencia de abundante mucina o crecimiento papilar en los conductos, lo que impide el adecuado relleno con contraste. En la endoscopía, la visualización de una papila prominente con salida de moco por el orificio es un hallazgo típico de la NIPM, pero esta presente en sólo el 30% de los casos. El análisis del líquido no tiene suficiente exactitud para realizar el diagnóstico de NIPM, ni para realizar el diagnóstico diferencial con la NQM, ni tampoco para determinar la presencia de malignidad. La evaluación por ecoendoscopía puede ser útil cuando los hallazgos de la TAC o la RNM son equívocos o para reforzar una desición, al descartar o confirmar la presencia de malignidad, en pacientes con alto riesgo quirúrgico.

PET: De acuerdo a la evidencia actual, el rol del PET en la NIPM no esta todavía establecido. En los estudios inciales, en pacientes con malignidad manifiesta en las imágenes, el PET mostró elevada exactitud. Sin embargo, en pacientes con displasia moderada o cacinoma in situ la exactitud diagnóstica no es buena. En la NIPM, la presencia de pancreatitis crónica en el parénquima adyacente puede generar falsos positivos. En la actualidad podría ser útil para definir entre tratamiento quirúrgico u observación en pacientes con riesgo quirúrgico elevado. Tambien puede ser útil para confirmar la presencia de lesiones con sospecha de metástasis o recurrencia. Se esperan más trabajos en el futuro para definir el rol del PET en el manejo de la NIPM.

Tabla 6: Método de diagnóstico de elección según los objetivos en la evaluación por imágenes de la NIPM

Diagnóstico de enfermedad	Clasificar Tipo 1, 2 o mixto	Evaluar localización y extensión	Diferenciar benignos de malignos	Presencia de multifocalidad
TAC	RNM	RNM	TAC	RNM
RNM			RNM	TAC
Ecografía			Ecoendoscopía	

En la Tabla 6 se detalla los métodos de diagnóstico de elección de acuerdo a los objetivos en la evaluación por imágenes de la NIPM

Factores predictivos de malignidad

La prevalencia de malignidad en pacientes resecados por NIPM es muy variable y oscila entre 3 a 70%. La identificación preoperatoria de malignidad podría ayudar a seleccionar a los pacientes para tratamiento conservador o resección. Varios estudios han tratado de caracterizar los hallazgos de malignidad en NIPM usando parámetros clínicos, radiológicos y datos del análisis citológico y molecular del líquido pancreático.

Parametros clínicos: La edad y la presencia de síntomas han sido reconocidas como factores de riesgo de malignidad. Varias series han demostrado que los pacientes con lesiones malignas son significativamente mayores que los pacientes con lesiones benignas. Los síntomas más frecuentemente asociados a malignidad son ictericia, dolor abdominal y diabetes. La ictericia obstructiva es generalmente secundaria a obstruccion biliar por una neoplasia invasiva, aunque pacientes con NIPM benigna pueden desarrollar icterica obstructiva debido la obstruccion de la papila por moco o mas raro por una fistula entre el tumor y la vía biliar, con ingreso de moco en la vía biliar[32]. Los datos en relación al dolor abdominal y a la pancreatitis aguda son contradictorios, algunas series muestran que están asociadas a benignidad y otras a malignidad. La aparición de diabetes y el empeoramiento de la misma han sido identificada como un factor predictivo de malignidad[42]. Aunque los síntomas pueden indicar malignidad, hay que tener en cuenta que la ausencia de los mismso no indica benignidad. En una serie de 140 pacientes Salvia[30] demostró que 29% de los pacientes con malignidad en NIPM Tipo 1 eran asintomáticos y por lo tanto no se puede confiar en la ausencia de síntomas para excluir malignidad.

Radiológicos: Los signos radiológicos asociados a malignidad son dilatación del Wirsung, tamaño tumoral mayor de 30 mm, presencia de nódulos murales o masa sólida y engrosamiento parietal. Uno de los signos más importante para la identificación de malignidad es la dilatación ductal (con un umbral de 6 a 10 mm). Los pacientes con dilatación ductal, es decir los Tipo 1 o Mixto, tienen 3 veces mas probabilidad de lesiones malignas que los pacientes sin afectación del Wirsung, es decir los pacientes con NIPM Tipo 2. En las NIPM Tipo 1, las diferentes series en general muestran que a mayor dilatación del Wirsung mayor probabilidad de malignidad. En las NIPM Tipo 2 asociadas a dilatación del Wirsung por hiperproducción de moco, la probabilidad de transformación maligna es mayor.

En las NIPM Tipo 2 el tamaño tumoral puede ser un factor predictivo de malignidad. A mayor tamaño de la neoplasia mayor la probabilidad de transformación maligna. Algunos autores definen el nivel de corte en 3 cm, mientras que otros lo sitúan entre 4 o 5 cm. En la serie de Obara[17] todos los tumores malignos fueron > 4cm, mientras que en la de Kimura[10] la mayoría de los tumores > 3 cm fueron malignos. El tamaño por si sólo es un indicador relativo de malignidad ya que es importante considerar los hallazgos adicionales como septos, nódulos y engrosamiento parietal. En pacientes con NIPM Tipo 2 mayor de 3 cm y sin otro hallazgo, la probabilidad de malignidd es baja. Por el contario, pacientes con tumores menores de 3 cm, pero con nódulos o engrosamiento parietal, la probabilidad de malignidad es alta.

Tabla 7: Factores predictivos de malignidad
Edad > 60 años
Ictericia
Diabetes (nueva o deterioro)
NIPM 1 o mixto
Dilatación conducto pancreático > 6 – 15 mm
Nódulos murales > 3-5 mm
Componente sólido (masa)
Tamaño tumoral > 3 cm en la NIPM Tipo 2
Engrosamiento de la pared o septos
Citología positiva

La presencia de nódulos murales esta asociada a malignidad. La mayoría de los pacientes sin nódulos murales son benignos, sin embargo, no todos los pacientes con nódulos murales tienen lesiones malignas. Para identificar mejor a pacientes con malignidad se analizó el tamaño del nódulo mural. Kawai[9] demostró que el tamaño de los nódulos era mayor en malignos que benignos (9,8 mm vs 3,3 mm, p<0,002). El mismo grupo determino que nódulos murales > 5 mm son altamente sugestivo de malignidad. La presencia de una masa sólida es altamente sugestiva de malignidad, sin embargo, este signo radiológico tiene baja sensibilidad.

Análisis del líquido de quiste: La citología del líquido del quiste tiene buena especificidad, pero muy baja sensibilidad, fundamentalmente por su escasa cantidad de células malignas. La determinación del CEA en el líquido no puede diferenciar neoplasias benignas de malignas.

En la tabla 7 se detallan los factores predictivos de malignidad

En conclusión, y especialmente desde un punto de vista práctico, se debe enfatizar que los factores predictivos mencionados pueden tener buena especificidad, pero la sensibilidad es baja, es decir que existe una considerable cantidad de pacientes con malignidad y ausensias de factores predicitivos (falsos negativos). Esta exactitud puede aumentar cuando en un mismo paciente existe más de un factor predictivo; por ejemplo, la probabilidad de malignidad es muy alta en pacientes con NIPM Tipo 1 con ictericia y masa sólida. En muchos casos el diagnóstico diferencial definitivo entre lesiones benignas y malignas sólo se realiza con el examen histopatológico cuidadoso de toda la pieza de resección.

Asociación con otras neoplasias

Los pacientes con NIPM tienen mayor prevalencia de desarrollar neoplasias extrapancreatica y pancreática que la población general. Las neoplasias extrapancreáticas han sido reportadas en 24 a 48% de los pacientes con NIPM. Se han encontrados tumores malignos extrapancreáticos en varias localizaciones (cavidad oral, laringe, faringe, esófago, pulmon, mama, utero, próstata, hígado, vías biliares, riñones, tiroides, etc). El tracto gastrointestinal es el sitio más frecuente de neoplasia extrapancreática, los pólipos y el cáncer de colon son más comunes en series occidentales, mientras que el cáncer gástrico es más común en series orientales. En todos los estudios, la gran mayoría de las neoplasias extrapancreáticas son diagnosticadas antes o en forma concurrente con el diagnóstico de NIPM.

En el estudio de Reid Lombardo[26], se estudiaron 524 pacientes con NIPM, de estos un 52% tenían neoplasias extrapancreáticas, cifra significativamente superior a la observada en los pacientes con adenocarcinoma ductal (36%) y en la población general (43%). La neoplasia benigna más común fue el pólipo de colon (n=114, 22%). Las neopalsias malignas más frecuntes fueron tumores de piel no melanomas, mama, próstata y colorrectal. Basados en la frecuencia de pólipos colónicos los autores recomiendan una coloncoscopia en todo paciente con NIPM.

Las causas de la mayor frecuencia de neoplasias extrapancreáticas en NIPM son desconocidas. Algunos postulan que la mayor asociación se podría explicar por que los pacientes con NIPM tendrían cierta predisposición genética, como mayor frecuencia de Kras o p53, que podrían desencadenar neoplasia en otros órganos. Otros,

simplemente, sugieren que esta mayor asociación podría deberse a que estos pacientes en general son añosos y tienen mayor seguimiento y control que la población general.

Otro fenómeno de interés es que los pacientes con NIPM tienen mayor predisposición a desarrollar carcinoma ductal de páncreas en sitios alejados de la NIPM[41]. Se considera que los pacientes con NIPM, en especial las del Tipo 2, tienen 26 veces más riesgo de desarrollar adenocarcinoma ductal que la población general. Los factores predictivos de la presencia de carcinoma ductal de páncreas en asociación con NIPM son el agravamiento de la diabetes y el CA 19-9 elevado. Estos hallazgos soportan el concepto que la NIPM tipo 2 puede ser una bandera roja que lleve al diagnóstico de cáncer ductal de páncreas. Es importante señalar que estos adenocarcinomas ductales no son prevenidos removiendo la NIPM a menos que se realice una duodenopancreatectomía total.

El mecanismo de desarrollo del adenocarcinoma ductal en la NIPM Tipo 2 es desconocida, aunque se cree que podría ser el resultado de la progresión de lesiones precursoras, presentes en el páncreas de los pacientes con NIPM. Es frecuente el hallazgo histológico de lesiones tipo PanIn, un conocido precursor de adenocarcinoma ductal de páncreas, en los conductos del páncreas resecado por NIPM. Ademas, la NIPM y el adenocarcinoma ductal comparten varias mutaciones genéticas como la mutación Kras, que podrían facilitar la progresión de las lesiones precursoras. El desarrollo de cáncer de páncreas no tiene relación con el grado de displasia o riesgo de malignidad de la NIPM y por lo tanto es importante el seguimiento cuidadoso en todo paciente con NIPM Tipo 2.

Tratamiento

El tratamiento de la NIPM evolucionó mucho durante los últimos tiempos. En los primeros años posteriores a su descripción el diagnóstico era infrecuente y la principal preocupación era su potencial maligno; por ende, la recomendación era operar a todos los pacientes una vez hecho el diagnóstico. Con el paso del tiempo y la utilización masiva de modernos métodos por imágenes, el diagnóstico de NIPM se hizo cada vez más frecuente. La política de cirugía sistemática llevó a resecar numerosos pacientes con enfermedad benigna, muchos de ellos añosos y asintomáticos. El mejor conocimiento de la historia natural de la NIPM, permitió en los últimos años, cuestionar la política quirúrgica sistemática y realizar tratamiento conservador en casos seleccionados. En la actualidad, la decisión quirúrgica en los pacientes con NIPM esta basada en el riesgo de malignidad de la lesión, el riesgo de la operación y el riesgo futuro de malignidad.

NIPM tipo 1

Indicación Quirúrgica

En pacientes con NIPM Tipo 1, dado el alto riesgo de malignidad (40 a 70%) y la dificultad en el preoperatorio para diferenciar lesiones benignas de malignas, se recomienda la resección de la lesión, en todo paciente apto para la cirugía. La indicación del tratamiento quirúrgico es independiente de la presencia de síntomas, ya que aproximadamente 30% de los pacientes asintomáticos con NIPM Tipo 1 tienen lesiones malignas. Los pacientes con NIPM Tipo mixto son tratados en forma similar al Tipo 1 ya que comparten agresividad biológica y pronóstico.

Tipo de resección quirúrgica

El objetivo de la cirugía es resecar toda la lesión con márgenes negativos, preservar páncreas sano y minimizar las chances de recurrencia en el páncreas remanente. Una de las principales dificultades en el tratamiento del Tipo 1 es determinar en el preoperatorio con exactitud la localización y extensión de la enfermedad en el conducto pancreático.

La presencia de una masa solida, ayuda a identificar la localizacion principal de la enfermedad. En ausencia de la misma, se asume que la enfermedad se localiza en el sector de máxima dilatación del conducto. La localización más frecuente es en la cabeza del páncreas en casi el 60% de los casos. La extensión de la enfermedad en el conducto pancreático puede subestimarse o sobreestimarse con los métodos por imágenes. Esto se debe a que las NIPM Tipo 1 tienen la particularidad especial de poder extenderse en forma microscópica a través del conducto pancreático sin producir dilatación de los mismos (infiltración sin dilatación) o producir dilatación de los conductos por obstruccion debido a masa de la cabeza o

por producción de moco, pero sin enfermedad en los conductos (dilatación sin infiltración o dilatación pasiva). En general, la dilatación pasiva se encuentra en forma proximal a la lesión, es decir a la izquierda. Sin embargo, algunos pacientes pueden tener dilatación pasiva por hiper producción de moco distal a la lesión, o sea mas allá o a la derecha de la lesión En el estudio de Paye[22] las imágenes sobreestimaron o subestimaron la extensión de la enfermedad en 7 a 21% de los pacientes.

El patrón morfológico de dilatación ductal en la NIPM Tipo 1 depende de la localización tumoral y producción de moco. De acuerdo a estos parámetros se reconocen 2 patrones: 1) dilatación difusa y 2) dilatación segmentaria.

Dilatación difusa: Como ya se ha dicho, la dilatación difusa del conducto pancreático puede ser debida a la presencia de lesión neoplásica en todo el conducto pancreático o a enfermedad limitada del conducto en una porción y dilatación sin infiltración (dilatación pasiva) en la otra porción. Cuando la totalidad del conducto pancreático esta dilatado, se asume que la enfermedad esta por lo menos, en la cabeza de páncreas. Cuando en los métodos por imágenes se visualiza dilatación difusa del conducto pancreático con nódulos o masas en toda la extensión del mismo se asume también que existe enfermedad en todo el conducto y por lo tanto se debe realizar duodenopancreatectomía total. Si por el contrario, existe enfermedad principal en la cabeza y dilatación en cuerpo y cola, pero sin enfermedad intraductal obvia en los métodos por imágenes preoperatorias en ese segmento, se debe realizar duodenopancreatectomía cefálica. Luego de la resección proximal se debe investigar el lado izquierdo para determinar si la dilatación es por obstrucción o por enfermedad. Esto se puede realizar mediante ecografía intraoperatoria y /o biopsia por congelación del margen. La ecografía intraoperatoria en el segmento dilatado izquierdo puede determinar la presencia de nódulos o masa solida intra o extraluminal. La presencia de nódulo o masa en este segmento sumado a la enfermedad en la cabeza hace diagnóstico de enfermedad difusa y por lo tanto la indicación es realizar DPT. La ecografía intraoperatoria incluso se puede realizar antes de la DPC para realizar de inicio la DPT. Por el contario, si en el segmento izquierdo dilatado no existen nódulos o masa en la ecografía intraoperatoria, la biopsia por congelación determinará la presencia o no de enfermedad en el margen de sección.

Dilatación segmentaria: En caso de dilatación segmentaria la localizacion de la enfermedad es más obvia. La resección se realiza mediante pancreatectomía convencional del segmento dilatado. A la derecha duodenopancreatectomía cefálica y a la izquierda pancreatectomia izquierda. Luego de la pancreatectomía parcial se debe realizar biopsia por congelación del margen para evaluar presencia o no de enfermedad. La dilatación segmentaria con una clara diferencia entre segmentos dilatados y no dilatados es más común en lesiones en cuerpo y cola que en cabeza. En las series más importantes la frecuncia de afectación del cuerpo y cola de páncreas es de aproximadamente 25%.

Biopsia por congelación

El objetivo de la biopsia por congelación es determinar la presencia de enfermedad en el margen de resección. La misma puede estar presente en conductos principal dilatados o no dilatados, así como en los conductos laterales. Los resultados posibles del análisis del margen son; negativo (epitelio normal en el conducto principal y laterales), denudado (sin epitelio en el conducto principal), positivo para adenoma, bordeline o carcinoma. La falta de epitelio en el borde de sección no debe ser considerada como margen negativo, ya que en esta situación han sido descriptas recurrencias. La presencia de displasia de alto grado y carcinoma requiere una extensión de la resección quirúrgica aun hasta llegar a la DPT. En casos de epitelio denudado, adenoma o borderline la estrategia optima permanece en controversia, nosotros extendemos la resección unos pocos cm. para obtener margenes negativos. Ante la persistencia de márgenes positivos, adenoma o borderline, realizamos DPT sólo ante pacientes jóvenes con prolongada expectativa de vida (Tabla 8).

Para una adecuada interpretación es necesario realizar en forma correcta la técnica de la biopsia por congelación. Se debe resecar con bisturí frio todo el espesor del parénquima pancreático para evaluar el conducto principal y los conductos laterales. Es importante manejar con cuidado el tejido para evitar abrasión epitelial. El primer paso es congelar el tejido del margen en acetona fría con hielo seco. Posteriormente se realiza cortes con criostato de 5 micrones y fijación en 18% de

Tabla 8: Extensión de la resección de acuerdo al margen de sección luego de una pancreatectomía parcial

Margen	Ampliar resección (3 a 4 cm)	Pancreatectomia total ante la persistencia del margen positivo
Negativo (epitelio normal o hiperplasia	NO	NO
Positivo (adenoma o borderline)	SI	NO*
Positivo (ca in situ, alto grado displasia o invasivo)	SI	SI

**sólo se recomienda DPT en pacientes jóvenes y sin comorbilidades*

formalina y 50% de etanol. Finalmente se realiza coloración con hematoxilina y eosina. La correlacion correcta entre la biopsia por congelación y el análisis anatomopatologico definitivo oscila entre 87 al 98%.

La incidencia publicada de márgenes postivos es de aproximadamente 23 a 34% y el cambio en la estrategia quirúrgica preoperatoria es de aproximadamente 15 a 30%. En la serie de Couvelard[2] la biopisa por congelación cambió la táctica quirúrgica del preoperatorio en 30% de los pacientes (54 de 188 pacientes) y coincidió con los hallazgos de la biopsia definitiva en 94% (176/188) de los casos.

Cuando se realiza pancreatectomia parcial, ampliar la resección significa realizar una duodenopancreatectomía o una pancreatectomía izquierda extendida. Se debe tener en cuenta los límites de estas pancreatecomias parciales extendidas para garantizar la seguridad de la anastomosis pancreaticoyeyunal y la suficiencia pancreática endócrina en el postoperatorio. La duodenopancreatectomia extendida consiste en resecar desde el cuello del páncreas, 3 a 4 cm a la izquierda hasta el nivel del angulo duodenoyeyunal. En el caso de la pancreatectomia izquierda, la resección extendida significa resecar desde el cuello del páncreas hacia la derecha, hasta el límite de la arteria gastroduodenal (Figura 7).

Rol de la linfadenectomía: Se debe realizar linfadenectomía convencional si se sospecha NIPM invasiva. El porcentaje de ganglios positivos en NIPM invasivo fue reportado entre 15 a 45%. El beneficio potencial de la linfadenectomía extendida en estos pacientes se desconoce y debería ser investigado en estudio prospectivos randomizados.

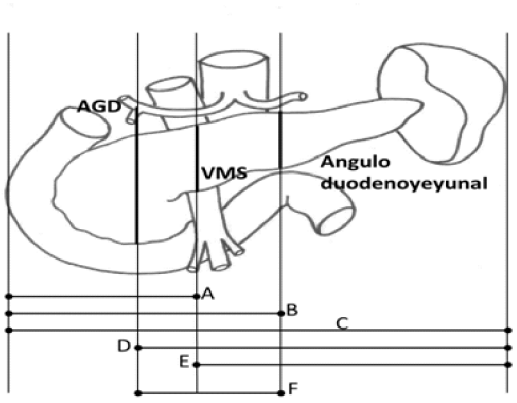

FIGURA 7
Tipos de pancreatectomías. A partir de los reparos de la arteria gastroduodenal (AGD), vena mesentérica superior (VMS) y el ángulo duodenoyeyunal, las pancreatectomías se dividen en: A: Duodenopancreatectomía cefálica convencional; B: Duodenopancreatectomía cefálica extendida; C: Duodenopancreatectomía total; D: Pancreatectomía izquierda extendida; E: Pancreatectomía izquierda convencional y F: Pancreatectomía central. Las pancreatectomías izquierdas pueden ser con o sin esplenectomía.

Duodenopancreatectomía total

La duodenopancreatectomía total puede estar indicada por necesidad ante la presencia de enfermedad en todo el páncreas o en forma profiláctica para evitar el desarrollo de neoplasia metacrónica o para aumentar la sobrevida[20].

La única indicación totalmente consensuada de la DPT es la presencia de enfermedad difusa en los métodos por imágenes o enfermedad maligna en el margen de resección luego de una pancreatectomía parcial. La indicación de DPT en márgenes positivos con adenoma o borderline es controvertida. Algunos autores recomiendan extender la resección hasta obtener márgenes negativos, ante la persistencia del margen positivo con adenoma o borderline, realizan DPT. Las ventajas de esta conducta es que se anula la posibilidad de recurrencia o progresión de la enfermedad, sin embargo, somete a los pacientes a los riesgos y complicaciones a largo plazo de la DPT. En una posición más conservadora, algunos autores aceptan un porcentaje de márgenes positivos de adenoma o borderline, especialmente en pacientes añosos y con comorbilidades, en los cuales la pancreatectomía total puede sumarles complicaciones y no beneficios, ya que dada la poca expectativa de vida, la posibilidad de transformación maligna es baja. Por el contario en pacientes jóvenes, dada la larga expectativa de vida y las mejorías en el tratamiento de la diabetes pancreatopriva, es razonable realizar pancreatectomía total ante la persistencia de márgenes con adenoma o borderline. La presencia de diabetes preoperatoria también es un factor a considerar ya que puede reforzar la indicación de pancreatectomía total.

Se desconoce si la NIPM representa un proceso localizado o si todo el páncreas esta en riesgo de desarrollar futuras neoplasias. Si es un proceso localizado, una pancreatecomia parcial con márgenes negativos sería suficiente. Sin embargo, algunos autores consideran que la NIPM es un desorden global o defecto de campo (field defect) y que aun en lesiones localizadas, el resto del conducto pancreático es “inestable” biológicamente y está en riesgo de transformación maligna. Tambien se ha descripto que la NIPM tiene mayor predisposición a desarrollar adenocarcinoma ductal en sitios alejados de la NIPM. Si se acepta la teoría de defecto global, habría que resecar el segmento pancreático con la lesión y completar la pancreatectomia en el páncreas remanente, hasta la pancreatectomia total, como profilaxis del desarrollo de nuevas lesiones.

En la actualidad la DPT como profilaxis para el desarrollo de neoplasias metacrónicas no esta aceptada dado que no previene la recurrencia ni aumenta la sobrevida. El porcentaje de recurrencia o neoplasia metacrónica en el páncreas remanente luego de pancreatectomia parcial por NIPM no invasiva es bajo (inferior al 15%) y por lo tanto no justifica someter a todos los pacientes a la morbilidad de una DPT por tan bajo porcentaje. Por otro lado, la mayoría de las recurrencias luego de pancreatectomías parciales por NIPM invasivo son a distancia y por lo tanto la DPT profiláctica, al igual que en el cáncer de páncreas, no esta indicada. En los trabajos de Chari[5] y Jang[8] la DPT tuvo similar sobrevida y recurrencia que la pancreatectomía parcial. Esto sugiere que una vez que la neoplasia se transformo en invasiva, resecciones extendidas, no alteran el pronóstico.

Resecciones limitadas

Las resecciones limitadas no tienen indicación en el tratamiento de la NIPM Tipo 1. En la serie de Crippa[3] el porcentaje de márgenes positivos en pacientes con pancreatectomía central fue del 50%, lo que confirma que las resecciones limitadas no tienen indicación en la NIPM Tipo 1.

NIPM tipo 2

Indicación quirúrgica

En el 2004 un grupo de gastroenterólogos, patólogos y cirujanos reunidos en Sendai (Japon) revisaron la evidencia existente y publicaron las “Guías de consenso internacional para el manejo de la NIPM”[38]. La indicación de la cirugía en estas Guías esta basada fundamentalmente en el riesgo de malignidad actual y futura de la NIPM Tipo 2. Las recomendaciones estan basadas en 7 estudios recientes que indican que el riesgo de malignidad en general en los pacientes con NIPM Tipo 2 es del 25% y que este riesgo desciende a menos del 3% en pacientes con tumores < 3 cm, asintomáticos y sin nódulos murales[11, 15, 34, 36]. Dado el bajo riesgo de malignidad, estos pacientes pueden ser tratados en forma conservadora. Las Guías internacionales recomiendan cirugía ante la presencia de uno o varios de los siguientes indicadores de resección: 1) tamaño tumoral mayor de 3 cm, 2) presencia de nódulos murales y/o Wirsung dilatado > 6mm y 3) presencia de síntomas (pancreatitis aguda, dolor abdominal, ictericia y síntomas de cáncer). Los pacientes sin ninguno de estos indicadores de resección no requieren cirugía de entrada y deben ser seguidos periódicamente.

Al menos 5 grandes series evaluaron en forma retrospectiva la validez de las Guías internacionales para el tratamiento de la NIPM Tipo 2. En la Tabla 9 se detallan las 5 series con pacientes resecados según criterios de resección u observación de acuerdo a las Guías.

El análisis de estas series sugiere que: 1) la mayoría de los pacientes con malignidad (99 de 102) son identificados con los criterios de resección de las Guías, sólo 3 pacientes (1,2%) con malignidad tuvieron erróneamente indicación de observación (no resección) por las Guías y 2) más de la mitad de los pacientes con criterios de resección según las Guías son benignos. Es decir, cuando se evalua en forma retrospectiva la validez de las Guías se oberva que las mismas tienen excelente sensibilidad (identificación de la mayoría de los pacientes con malignidad) pero muy baja especificidad (resección de numerosos pacientes con quistes benignos) en la detección de malignidad.

La aplicación prospectivas de estas guías hizo que un número importante de NIPM Tipo 2 sea tratada mediante observación. Aunque en la mayoría de las series el seguimiento es limitado, las mismas indican que el porcentaje de pacientes que requieren cirugía por progresión (aumento del tamaño, desarrollo de nódulos, dilatación ductal o síntomas) es bajo, de aproximadamente 10% y de estos, la proporción de malignidad es entre el 30 al 40%. Si se tiene en cuenta todos los pacientes observados, los malignos encontrados en la resección, representan menos del 3% del total. En la Tabla 10 se detalla las series

Tabla 9: Pacientes resecados por NIPM Tipo 2

	Con indicación de resección según las guías internacionales		**Sin indicación de resección según las guías internacionales**	
	Benigno	Maligno	Benigno	Maligno
Sugiyama[36]	1	10	5	0
Pelaez Luna[23]	52	9	16	0
Rodríguez[28]	32	27	86	0
Tang[39]	18	5	8	0
Woo[45]	2	12	134	2
Nagai[16]	33	36	14	1
TOTAL	138 (58,2%)	99 (41,8%)	263 (98,8%)	3 (1,2%)

Tabla 10: Series de pacientes con NIPM Tipo 2 tratados en forma conservadora

Autor	**Número**	**Seguimiento (meses)**	**Cambios en el seguimiento**	**Cirugía durante el seguimiento**	**Malignidad en los resecados**
Salvia[29]	89	32	5	5	0
Tanno[40]	82	61	13	7	1 (in situ)
Rautou[25]	121	33	12	8	4 (in situ)
Maguchi[14]	348	44	62	22	9 (2,5%)
Total	640	42,5	92 (14,3%)	42 (6,5%)	14 /640 (2,1%)

con seguimiento propectivo de NIPM Tipo 2 sin indicadores de resección, que fueron tratados en forma conservadora.

Estos datos sugieren que la NIPM Tipo 2 es sobretodo una enfermedad indolente y pacientes sin indicadores de resección pueden ser monitorizados en forma conservadora con un grado relativamente alto de seguridad. Si bien el número de pacientes en estas series son importantes, hay que considerar que los seguimientos aun son muy cortos y que no existe confirmación patológica en todos los casos y por lo tanto se asume, sin evidencia concreta, que todos los pacientes observados sin indicación de resección son lesiones benignas.

En conclusión, gracias a la evidencia actual, la indicación de resección de la NIPM Tipo 2 debe estar basada en la edad del paciente, la presencia de comorbilidades, la morbilidad esperada de la cirugia y la estimacion del riesgo de malignidad de la lesión.

Enfermedad multifocal

La enfermedad multifocal es un evento frecuente en la NIPM Tipo 2, la frecuencia varía entre las series pero oscila entre el 25 al 60%. Las lesiones pueden afectar todo el páncreas en forma difusa o dejar alguna porción del páncreas sano. No está claro si la multifocalidad confiere un riesgo mayor de invasividad o malignidad que el predicho por el tamaño solamente. En las series publicadas, la frecuencia de malignidad en la NIPM multifocal es similar al unifocal en el orden del 15 al 25%. La indicación quirúrgica en estos pacientes son los mismos que para la enfermedad unifocal de acuerdo a las Guías internacionales. Cuando se indica la resección quirúrgica se debe tener en cuenta la edad del paciente y las comorbilidades. Las opciones quirúrgicas son resecar todas las lesiones mediante DPT o resecar solamente la lesión que cumple con los criterios de indicación quirurgica mediante pancreatectomia parcial o enucleación. La DPT se recomienda en pacientes jóvenes y aptos para la cirugía, dado el tiempo prolongado para desarrollar cáncer invasivo en las lesiones remanentes luego de una pancreatectomia parcial. Por el contrario, en pacientes añosos y con comorbilidades la decisión de proceder con la DPT para remover todas las lesiones debe ser evaluada muy bien teniendo en cuenta las consecuencias metabólicas de un estado apancreático. En estos pacientes, considerando la morbilidad de la DPT y la posibilidad de controlar las lesiones remanentes con los método por imágenes, se recomienda pancreatectomia parcial o resección limitada de la lesión a resecar. Una distribución especialmente difícil de tratar si tiene indicación quirúrgica, es cuando existe afectación de la cabeza y la cola con la porción del cuerpo libre (este tipo se denomina “puente libre”). En estos casos se puede realiza resección de la cabeza y pancreatectomía de la cola de páncreas, quedando el cuerpo indemne y realizando una anastomosis pancreaticoyeyunal proximal (pancreatecromía conservadora de cuerpo).

Una de las series más importante de NIPM multifocal es la publicada por Salvia[31] en el año 2009. En esta serie se estudiaron 131 pacientes con NIPM Tipo 2 multifocal, el 98,5% eran asintomáticos y requireron cirugía 10 (6 por signos radiológicos de malignidad, 2 por dolor abdominal y 2 por CA- 19-9 elevado). De estos 10 pacientes se realizó solamente DPT en 3 pacientes, en los restantes se realizo DPC en 5, pancreatectomía izquierda en 1 y pancreatectomía con conservación del cuerpo en 1. De los 10 pacientes, 3 (30%) eran malignos (in situ=2, invasivo=1).

Tipo de resección quirúrgica

La duodenopancreatectomía o pancreatectomía izquierda son habitulamente las cirugías necesarias para tratar las NIPM Tipo 2 con indicación quirúrgica por riesgo de malignidad. Existe un grupo seleccionado de paciente, en general con indicación quirúrgica para tratar los síntomas, en los cuales por la extensión de la enfermedad se puede realizar resecciones limitadas[19]. El objetivo de las mismas es preservar la función endócrina y exócrina conservando la máxima cantidad posible de páncreas sano. Los incovenientes principales de las resecciones limitadas son la dificultad técnica (en relación a la anatomía quirúrgica) y la alta incidencia de complicaciones postoperatorias especialmente fístula pancreática y riesgo de recurrencia por neoplasia residual. La selección de pacientes se realiza con un adecuado exámen clínico y radiológico que descarte la presencia de malignidad y provea un adecuado estudio del sistema

ductal pancreático. Se han propuesto numerosas resecciones limitadas, para lesiones en cabeza de páncreas se puede realizar resección de cabeza de páncreas con preservación duodenal, resección limitada o total de la cabeza de páncreas con duodenectomía de la segunda porción duodenal, pancreatectomía ventral, resección del proceso uncinado con o sin duodenectomía segmentaria infrapapilar, pancreatectomía mínima orientada a la NIPM Tipo 2 y enucleación guiada por ecografía. Para las lesiones en cuerpo se han descripto la pancreatectomia dorsal, la pancreatectomia central y la enucleación.

Para realizar resecciones limitadas es indispensable en el preoperatorio un adecuado mapeo del sistema ductal mediante pancreatoresonancia y TAC. En el intraoperatorio es imprescindible contar con ecografía intraoperatoria para evaluar el tipo de NIPM Tipo 2 (quiste único o conductos dilatados) y establecer la relación y localización del conducto pancreático principal. Ademas, se debe contar con la posibilidad de un anatomopatólogo para realizar biopsias por congelación de los márgenes.

En pacientes con quiste único y un adeucado tallo entre el quiste y el conducto pancreático principal, la cirugía de elección es la enucleación. En pacientes con NIPM Tipo 2 con varios conductos dilatados y sin tallo único, la mejor cirugía es la pancreatectomía limitada. La serie más importante de resecciones limitadas es la del Hospital Boujeon[1], quienes trataron mediante esta técnica a 50 (20%) de 249 pacientes con NIPM. Se realizó enucleación en 30 y pancreatectomia central en 20. De los 50 intentos de resecciones limitadas se tuvieron que convertir a resecciones estándar por problemas técnicos a 13 pacientes (26%). En 45% de los pacientes se realizó la resección para tratar ataques recidivantes de pancreatitis aguda. Ningun paciente tuvo carcinoma invasor en el análisis anatomopatologico definitivo. El tiempo de estadia promedio fue de 21 y 30 dias respectivamente para enucleación y pancreatectomia central. La complicación más frecuente fue la fístula pancreática con una frecuencia de 54% en la enucleación y 81% en la pancreatectomia central. Se reoperaron 3 paciente por hemorragia y no se registró mortalidad. En el seguimiento alejado (24 meses) sólo dos pacientes desarrollaron DBT y no se evidenciaron recurrencia.

La fístula pancreática es una de las complicaciones más frustrantes después de las resecciones limitadas. Algunos autores para disminuir el riesgo de fístula postoperatoria en los pacientes sometidos a resecciones locales realizan en el preoperatrio colocación de stent en el Wirsung. Ademas de este objetivo, el stent del Wirsung sirve para identificarlo en el intraoperatorio y de ese modo evitar lesiones inadvertidas. La experiencia es poca, pero en las series publicadas no se necesitó realizar esfinteroplastía ni dilatación con balón para la colocación del stent, ni se registró episodios de pancreatitis aguda post stent. En los 12 pacientes de las dos series publicadas ninguno desarrolló fístula pancreática[7,33]. Algunos retiran el stent 2 a 8 semanas del postoperatorio y otros en el mismo momento de la cirugía cuando se está seguro que no existe lesión ductal.

En síntesis, las resecciones limitadas son posibles siempre y cuando en el preoperatorio se cuente con imágenes de alta calidad para excluir el diagnóstico de malignidad y relizar un adecuado mapeo del sistema ductal. En el intraoperatorio es fundamental la ecografía intraoperatoria y el anatomopatólogo. En el postoperatorio un adecuado manejo de la fístula pancreática permite evitar reoperacione e internaciones prolongadas.

Evolución

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes con NIPM se debe realizar a los pacientes resecados y a los pacientes tratados en forma conservadora.

En pacientes resecados la frecuencia de seguimiento va a depender de la presencia o no de invasividad en la pieza de resección. En pacientes resecados por NIPM no invasiva se recominda seguimiento anual con TAC o RNM. Se debe evaluar sobre todo el páncreas remanente ya que en estos pacientes el tipo de recurrencia habitual es local. El seguimiento en los pacientes resecados por NIPM invasivos el seguimiento es similar al adenocarcinoma ductal, evaluando sobre todo recurrencia sistémica más que local, mediante control clínico, marcadores tumorales e imágenes cada 6 meses. El seguimiento debe ser realizado por muchos años dado que se han visto recurrencia hasta después de 11 años post resección.

En los pacientes tratados en forma conservadora se debe realizar un primer seguimiento para ver estabilidad de la lesión a los 6 meses y a partir de ahí la frecuencia dependerá del tamaño de la lesión. En lesiones de 10mm, una vez por año; en lesiones de 20 mm, dos veces por año; y en lesiones de 30 mm tres veces por año. En relación a la modalidad de seguimiento se debe considerar la edad por los efectos de la radiación. A los pacientes menores de 40 años se recomienda RNM y a los mayores de 40 años TAC.

En todos los pacientes con NIPM que están en seguimiento (resecados u observados) se debe además prestar atención a todo el páncreas por la posibilidad de desarrollo de un adenocarcinoma ductal, así como también la evaluación de otros órganos en especial el tracto gastrointestinal, para descartar neoplasia extrapancrática.

Recurrencia

La recurrencia está influenciada principalmente por la presencia y extensión del cáncer invasor en el tumor primario más que por el status del margen de resección. Es por eso que vamos a analizar la recurrencia por separado en pacientes resecados por NIPM no invasivos e invasivos

Recurrencia en pacientes resecados por NIPM no invasivos. La prevalencia de la recurrencia varía entre 1 a 8% y la mayoría se localiza a nivel local (remanente pancreático). La recurrencia intrapancreatica ocurre entre 1 a 11 años después de la resección y es similar entre el Tipo 1 y 2. En las diferentes series, se han observado recurrencia tanto en márgenes negativos como en positivos con igual frecuencia[5].

Las explicaciones de la recurrencia en pacientes con NIPM no invasivos y márgenes negativos son: 1) NIPM multicéntrica con lesiones a lo largo del conducto, separadas por segmentos de conducto con epitelio normal (skip lesión), presentes en el momento de la cirugía y 2) lesiones metacrónicas desarrolladas tiempo después en el páncreas remanente debido a una tendencia neoplasica de toda la glandula (defecto de campo).

Debido a que la NIPM es una neoplasia de lento crecimiento, la recurrencia generalmente ocurre en forma tardía y habitualmente son subestimados en follow up cortos. Si bien no existen diferencias en la recurrencia según el status del margen en las diferentes series, en muchas de ellas el seguimiento es corto y por lo tanto todavía se desconocen muchos aspectos de la historia natural de la enfermedad. Es por esto que el objetivo de la cirugía debe ser siempre lograr márgenes negativos mediante biopsia por congelación del margen.

Recurrencia en pacientes resecados por NIPM Invasivos: La recurrencia después de la resección por NIPM invasiva ocurre entre 12 a 60% de los pacientes y la mayoría ocurre a distancia (Hígado). La frecuencia de recurrencia es similar entre el Tipo 1 y 2 invasivo y aproximadamente la mitad de la recurrencia ocurre en los primeros 2 años después de la cirugía. Al igual que en los no invasivos el status del margen no modificó la recurrencia. En pacientes con márgenes negativos, al igual que en el adenocarcinoma ductal, la recurrencia está gobernada por la infiltración y micrometastasis y no por el margen. En NIPM invasivos, la pancreatectomía parcial con márgenes negativo y la duodenopancreatectomía total, tienen porcentajes similares de sobrevida y recurrencia.

Recurrencia posterior a la DPT: Si bien la DPT protege de la recurrencia local en los no invasivos, es una terapéutica muy excesiva para prevenir sólo 8% de recurrencia en NIPM no invasivos luego de la pancreatectomia parcial. En los invasivos, la recurrencia es a distancia y la frecuencia de la misma es similar en la pancreatectomia parcial o total.

Diagnóstico de recurrencia: Los hallazgos sospechosos de recurrencia tumoral son: 1) masa intrapancreática (sólida o quiste), 2) dilatación ductal progresiva y 3) enfermedad extrapancreática. En los pacientes con duodenopancreatectomía, el diagnóstico de recurrencia en el páncreas remanente puede ser dificultoso, ya que algunos pacientes pueden tener dilatación del Wirsung como consecuencia de una obstrucción de la pancreaticoyeyuno anastomosis. En relación a la dilatación del Wirsung en el trabajo de Landa[12], en los pacientes con recurrencia de la enfermedad, el diámetro del conducto pancreático fue de 6,9 mm, con incrementos del diámetro de más de 3,3 mm en el seguimiento. En los pacientes sin recurrencia, en la mayoría no hubo dilatación del Wirsung y en otros la dilatación se mantuvo estable o disminuyó.

Terapia adyuvante

El rol de la terapia adyuvante en el manejo de la NIPM permanece indefinido. Si existe invasión, al

igual que en el adenocarcinoma ductal, se puede considerar algúna forma de terapia adyuvante a pesar de una resección "curativa". Aunque no hay datos suficientes que lo avalen, datos no controlados, sugieren un beneficio de la quimioradiación posterior a la resección en NIPM invasivo, particualarmente ante la presencia de ganglios positivos y márgenes positivos[37].

Pronóstico

La NIPM resecada antes del desarrollo de enfermedad invasiva es una neoplasia altamente curable. Por el contrario, el pronóstico empeora cuando la enfermedad invasiva está presente. La sobrevida de las NIPM no invasivos oscila entre 80 a 100%, mientras que para las NIPM invasivas es de 30 a 60%.

En el trabajo de Partelli[21], juntando la experiencia de dos centros de referencia, sobre 104 NIPM invasivas encontró una sobrevida a los 5 años de 54,5%. En el análisis multivariable los factores determinantes de baja sobrevida fueron antecedentes familiares de cáncer de páncreas, CA 19-9 > 37 U/l y la relación entre ganglios po-

Tabla 11: Experiencia propia en pacientes con NIPM	
Total	82
Mujeres / Varones	37 / 45
Edad (x) años	63,1 (42-84)
Sintomáticos	61 (74%)
Pancreatitis Aguda	16 (20 %)
NIPM Tipo 1	46 (56%)
NIPM Tipo 2	36 (44%)
Benignos	58 (81%)
Malignos	24 (29%)
Duodenopancreatectomía	34 (41%)
Pancreatectomía Izquierda	19 (23%)
Duodenopancreatectomía total	21 (26%)
Resecciones limitadas	8 (10%)
Morbilidad	30 (36%)
Mortalidad	1 (1,2%)

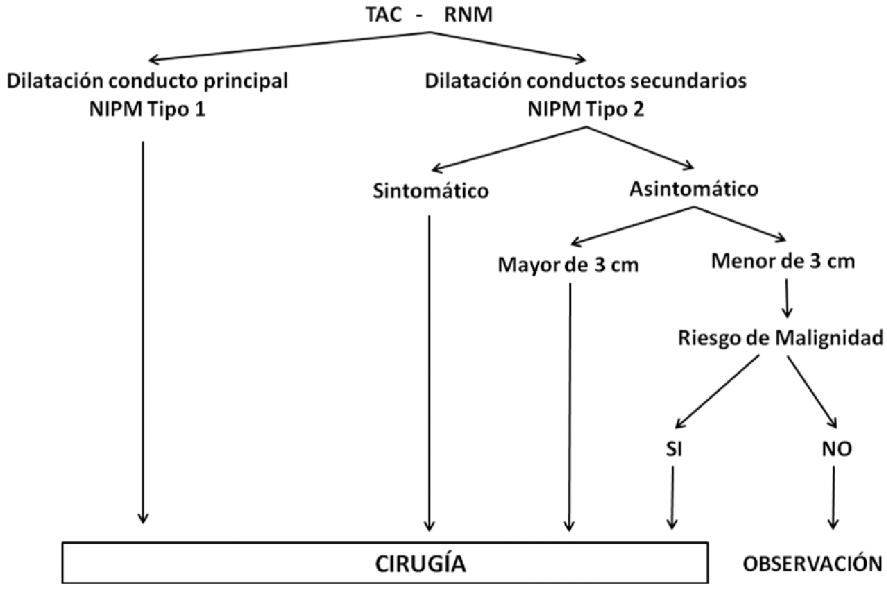

FIGURA 8
Algoritmo de manejo en pacientes con NIPM

sitivos/ganglios extraidos > 0,2. Los pacientes con ganglios positivos tuvieron una sobrevida a los 5 años de 28% y los de ganglios negativo de 80%. En relación al tipo de tumor invasor, la mayoría de las series muestran que el coloide tiene mejor sobrevida que el tubular (83 vs 24% a los 5 años, p<0,05). En el páncreas, todos los tumores coloides estan asociados a NIPM y su mejor pronóstico ha sido atribuido a su capacidad secretora de mucina que produce una capa de gel protectota al avance de las células neoplásicas.

Como grupo, los pacientes con NIPM tienen mayor sobrevida que los pacientes con adenocarcinoma ductal. No se sabe si esta diferencia obedece a una biología distinta o simplemente una tendencia en la presentación más temprana en el caso de las NIPM. A diferencia del adenocarcinoma ductal de páncreas, la NIPM se presentan en forma más temprana, en muchos pacientes la invasión es detectada solo en una pequeña porción de un tumor no invasivo, la extensión fuera del páncreas es menos frecunte (52 vs 86%), tienen menor frecuencia de ganglios positivos (35% vs 60%), menor diferenciación celular, menor invasión vascular y menor invasión microscópica del margen. Estas características, juntos con una biología más favorable, podrían explicar la gran diferencia en la sobrevida entre la NIPM y el adenocarcinoma ductal que se observa en estadíos tempranos. Por ejemplo, en el estadío 1 (T<2cm y confinados al páncreas) la sobrevida a los 5 años en NIPM invasiva es de 67%, comparado con 27% en el adenocarcinoma ductal. Esta diferencia se pierde en pacientes con ganglios positivos y estadíos mas avanzados. En series recientes, los pacientes con NIPM invasivos y adenocarcinoma ductal en estadíos avanzados, muestran cifras de sobrevida similar.

En la Tabla 11 se detalla nuestra experiencia en pacientes resecados por NIPM. De los 24 NIPM malignos 5 tuvieron ca in situ y 19 invasivos. Las formas malignas fueron significativamente más frecuente en las NIPM tipo 1 (22/46, 48%) que en las NIPM tipo 2 (2/36, 5,5%) (p < 0,05). En la Figura 8 se presenta un algoritmo de manejo para pacientes con NIPM.

Referencias bibliográficas

1. Blanc B, Sauvanet A, Couvelard A, et al. Limited pancreatic resections for intraductal papillary mucinous neoplasm. J Chir (Paris) 2008; 145:568-78.
2. Couvelard A, Sauvanet A, Kianmanesh R, et al. Frozen sectioning of the pancreatic cut surface during resection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is useful and reliable: a prospective evaluation. Ann Surg 2005; 242:774-8, discussion 8-80.
3. Crippa S, Bassi C, Warshaw AL, et al. Middle pancreatectomy: indications, short- and long-term operative outcomes. Ann Surg 2007; 246:69-76.
4. Crippa S, Fernandez-Del Castillo C, Salvia R, et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8:213-9.
5. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Gastroenterology 2002; 123:1500-7.
6. Fernandez-del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Gastroenterology 2010; 139:708-13
7. Hirota M, Kanemitsu K, Takamori H, et al. Local pancreatic resection with preoperative endoscopic transpapillary stenting. Am J Surg 2007; 194:308-10; discussion 11-2.
8. Jang JY, Kim SW, Ahn YJ, et al. Multicenter analysis of clinicopathologic features of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: is it possible to predict the malignancy before surgery? Ann Surg Oncol 2005; 12:124-32.
9. Kawai M, Uchiyama K, Tani M, et al. Clinicopathological features of malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the differential diagnosis from benign entities. Arch Surg 2004; 139:188-92.
10. Kimura W, Makuuchi M. Operative indications for cystic lesions of the pancreas with malignant potential-our experience. Hepatogastroenterology 1999; 46:483-91.
11. Kitagawa Y, Unger TA, Taylor S, et al. Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. J Gastrointest Surg 2003; 7:12-8; discussion 8-9.
12. Landa J, Allen P, D'Angelica M, et al. Recurrence patterns of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas on enhanced computed tomography. J Comput Assist Tomogr 2009; 33:838-43.
13. Levy P, Jouannaud V, O'Toole D, et al. Natural history of intraductal papillary mucinous umors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:460-8.
14. Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural History of Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Multicenter Study in Japan. Pancreas 2011; 40:364-70.
15. Matsumoto T, Aramaki M, Yada K, et al. Optimal management of the branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. J Clin Gastroenterol 2003; 36:261-5.
16. Nagai K, Doi R, Ito T, et al. Single-institution validation of the international consensus guidelines for treatment of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009; 16:353-8.
17. Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, et al. Mucin-producing

tumor of the pancreas: natural history and serial pancreatogram changes. Am J Gastroenterol 1993; 88:564-9.
18. Ohashi K MY, Maruyama M. Four cases of mucin-producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. Prog Dig Endoscopy 1982; 20:348 - 51.
19. Oría A, Ocampo C, Zandalazini H, et al. Pancreatitis aguda recurrente por neoplasia intraductal papilomucinosa tipo II: Racionalidad del tratamiento mediante resección del quiste guiada por ecografía Rev. Argent. Cirug 2009; 96:153-7.
20. Oría A, Ocampo C, Zandalazini H, et al. Duodenopancreatectomía total en la neoplasia intraductal papilomucinosa del páncreas. Rev. Argent. Cirug 2006; 90:163-8.
21. Partelli S, Fernandez-Del Castillo C, Bassi C, et al. Invasive intraductal papillary mucinous carcinomas of the pancreas: predictors of survival and the role of lymph node ratio. Ann Surg 2010; 251:477-82.
22. Paye F, Sauvanet A, Terris B, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: pancreatic resections guided by preoperative morphological assessment and intraoperative frozen section examination. Surgery 2000; 127:536-44.
23. Pelaez-Luna M, Chari ST, Smyrk TC, et al. Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients. Am J Gastroenterol 2007; 102:1759-64.
24. Pelletier AL, Hammel P, Rebours V, et al. Acute pancreatitis in patients operated on for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: frequency, severity, and clinicopathologic correlations. Pancreas 2010; 39:658-61.
25. Rautou PE, Levy P, Vullierme MP, et al. Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:807-14.
26. Reid-Lombardo KM, Mathis KL, Wood CM, et al. Frequency of extrapancreatic neoplasms in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for management. Ann Surg 2010; 251:64-9.
27. Reid-Lombardo KM, St Sauver J, Li Z, et al. Incidence, prevalence, and management of intraductal papillary mucinous neoplasm in Olmsted County, Minnesota, 1984-2005: a population study. Pancreas 2008; 37:139-44.
28. Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. Gastroenterology 2007; 133:72-9.
29. Salvia R, Crippa S, Falconi M, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? Gut 2007; 56:1086-90.
30. Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. Ann Surg 2004; 239:678-85; discussion 85-7.
31. Salvia R, Partelli S, Crippa S, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with multifocal involvement of branch ducts. Am J Surg 2009; 198:709-14.
32. Schmidt CM, White PB, Waters JA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. Ann Surg 2007; 246:644-51; discussion 51-4.
33. Shimura T, Suehiro T, Suzuki H, et al. Preoperative endoscopic pancreatic stenting for prophylaxis of pancreatic duct disruption during extirpation of a pancreatic head tumor. Am J Surg 2007; 194: 553-5.
34. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. Ann Surg 2004; 239:788-97; discussion 97-9.
35. Strobel O, Rosow DE, Rakhlin EY, et al. Pancreatic duct glands are distinct ductal compartments that react to chronic injury and mediate Shh-induced metaplasia. Gastroenterology 2010; 138:1166-77.
36. Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, et al. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. Br J Surg 2003; 90:1244-9.
37. Swartz MJ, Hsu CC, Pawlik TM, et al. Adjuvant chemoradiotherapy after pancreatic resection for invasive carcinoma associated with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76:839-44.
38. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Pancreatology 2006; 6:17-32.
39. Tang RS, Weinberg B, Dawson DW, et al. Evaluation of the guidelines for management of pancreatic branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:815-9.
40. Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. Gut 2008; 57:339-43.
41. Tanno S, Nakano Y, Sugiyama Y, et al. Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168 patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm. Pancreatology 2010; 10:173-8.
42. Taouli B, Vilgrain V, Vullierme MP, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: helical CT with histopathologic correlation. Radiology 2000; 217:757-64.
43. Tollefson MK, Libsch KD, Sarr MG, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm: did it exist prior to 1980? Pancreas 2003; 26:55-8.
44. Vullierme MP, Giraud-Cohen M, Hammel P, et al. Malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: in situ versus invasive carcinoma surgical resectability. Radiology 2007; 245:483-90.

45. Woo SM, Ryu JK, Lee SH, et al. Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms in a retrospective series of 190 patients. Br J Surg 2009; 96:405-11.
46. Zandalazini H, Oría A, Ocampo C, et al. Neoplasia intraductal mucinosa de páncreas Rev. Argent. Cirug 2004; 87:13-7.

Neoplasia sólida seudopapilar

Denominación

En 1959 Virginia Franz describió por primera vez las características especiales de la Neoplasia Sólida Seudopapilar (NSSP) en 3 pacientes. Posteriormente Hamoudi en 1970 sumo un paciente a la literatura y detalló la apariencia del tumor en la microscopía electrónica. Desde ese reporte se han publicado aproximadamente 1000 casos de NSSP en la literatura, la mayoría fundamentalmente en los últimos 20 años. Este tumor recibió numerosas denominaciones de acuerdo fundamentalmente a su aspecto histológico. Algunas de esas denominaciones son: neoplasia epitelial papilar de páncreas, neoplasia quística papilar, neoplasia epitelial sólida y papilar, neoplasia sólida y papilar, tumor quístico y papilar, tumor sólido y quístico, tumor quístico papilar. En 1996 la OMS la reconoció definitivamente como una entidad separada y la denominó Neoplasia Sólida Seudopapilar (NSSP). También en honor a quienes realizaron su primer reconocimiento se las denomina Tumor de Franz o Tumor de Hamoudi.

Clasificación

De acuerdo a su conducta biológica la OMS las divide en 1) Neoplasia sólida seudopapilar que corresponde a los denominados tumor borderline o de patología maligna incierta y 2) Carcinoma sólido seudopapilar. Según la OMS, la invasión vascular y perineural, la infiltración del tejido pancreático adyacente y las metástasis a distancias, son los criterios histológicos para catalogar a una lesión como carcinoma[4].

Origen y patogénesis

La etiología de la NSSP aún es desconocida y continúa siendo motivo de controversia. Las hipótesis para explicar su origen son básicamente dos; la primera sugiere que se originan a partir de la proliferación de células embrionarias pancreáticas multipotenciales; mientras que la segunda hipótesis, especula que se origina a partir de células del esbozo genital que se incorporan al páncreas en la embriogénesis[11].

A diferencia de los pocos conocimientos sobre el origen de la NSSP, en los últimos años se han realizado importantes hallazgos sobre su patogénesis. Estudios recientes han determinado que una regulación aberrante de la B-catenina es esencialmente un evento universal en todos las NSSP. La proteína B-catenina participa normalmente en la unión entre las células a través de la interacción con la cadherinas. Cuando la B-catenina no se encuentra unida a las cadherinas (complejo de adhesión), se encuentra en el citoplasma en los complejos de degradación con otras proteínas como la APC (*Adenomatous Polyposis Coli*) y la GSK3. Este complejo induce normalmente la degradación de la B-catenina.

En forma patológica, por mutaciones o activación de la vía wnt, la B catenina no se puede degradar, produciéndose una acumulación de B-catenina en el citoplasma y posteriormente su translocación al núcleo. En el núcleo la B-catenina actua como factor de transcripción, activando la expresión de numerosos genes oncogénicos como la Cyclin d1 que produce proliferación y diferenciación celular. Un evento característico en la NSSP es que por inmunohistoquímica se identifica marcación de B-catenina en el núcleo, lo que habla sobre la participación de la misma en su patogénesis. Además, al existir alteración de la B-catenina se produce alteración en la e-cadherina, fundamentales en la adhesión de células a células. Esto podría explicar la característica perdida de adhesión celular en la NSSP[4].

Estos eventos moleculares son claramente diferentes a los encontrados en el adenocarcinoma ductal. Por ejemplo, la activación de la mutación K ras y la inactivación del DPC4 comúnmente demostradas en el adenocarcinoma ductal, son infrecuentes en la NSSP.

Historia natural

La NSSP es una neoplasia con potencial maligno incierto. Su comportamiento es el de una neoplasia indolente de baja agresividad, con un bajo potencial de recurrencias y metástasis. Se ha reportado

sobrevida muy prolongada (> de 5 años) aun en pacientes con recurrencia o metástasis. El tiempo de duplicación tumoral fue investigado por Kato[6] y es de aproximadamente 765 días, en contraste con el adenocarcinoma ductal que tiene un tiempo de duplicación tumoral de aproximadamente 252 días. El curso clínico es impredecible ya que no existen factores predictivos histológicos, clínicos ni radiológico que puedan identificar a los pacientes que van a hacer metástasis o recurrencia, de los pacientes con evolución más benigna. En la mayoría de los tumores existe correspondencia entre los hallazgos histológicos de malignidad y la evolución clínica, sin embargo, en la NSSP hallazgos histológicos de malignidad no siempre se corresponden con malignidad clínica y por el contrario, pacientes con ausencia de hallazgos histológicos de malignidad pueden desarrollar malignidad clínica. La muerte atribuible al tumor son raras, y algunos autores la relacionan con su transformación sarcomatoidea.

Histología

Sus rasgos histológicos bien definidos, la convierten en una neoplasia de fácil diagnóstico utilizando coloraciones habituales. En la actualidad, se acepta que la lesión es originariamente sólida, y que a medida que crece, las células más alejadas del soporte vascular experimentan cambios de tipo degenerativo, otorgándole a la lesión una aspecto quístico. Por lo tanto no es un quiste verdadero (no hay cobertura epitelial) sino que las cavidades quísticas representan un proceso degenerativo necrótico conteniendo sangre y detritus.

La macroscopía depende del tamaño tumoral. Las NSSP pequeñas tienden a ser macroscópica e histológicamente homogéneas, mientras que grandes tumores muestran aéreas de necrosis y degeneración quística. Los tumores pequeños son menos circunscriptos y generalmente aparecen no encapsulados, blandos, rojos y con variable cantidad de fibrosis. Los tumores grandes generalmente exhiben una seudocápsula fibrosa rodeando el tumor, usualmente demarcada del páncreas normal. Tienen apariencia variable, con una combinación de áreas hemorrágicas sólidas y áreas necróticas quísticas.

En la microscopía presentan láminas de células poligonales uniformes asociadas a una delicada red vascular. Histológicamente las células perivasculares habitualmente tienen un núcleo orientado lejos del polo vascular, dejando un anillo de citoplasma entre el núcleo y el vaso, lo que le da un aspecto de roseta. Cuando ocurren los cambios degenerativos, las células cerca de los vasos permanecen viables más tiempo, mientras que las células más alejadas pierden cohesión, mueren y se desprenden. Los vasos que quedan y las células perivasculares forman las características seudopapilas. Las células tienen un citoplasma eosinofílico que puede estar vacuolado. Los núcleos son usualmente uniformes, redondeados u ovales, la cromatina no tiene la típica apariencia de sal-pimineta de los neuroendocrinos y la actividad mitótica es baja. Un hallazgo característico es la agregación focal intracitoplasmática o extracitoplasmática de glóbulos hialinos. Estos glóbulos son típicamente Periodic Acid Schiff positivos y diastasa resistente. Aunque el tumor es una lesión bien definida, no es inusual encontrar aéreas en donde se entremezclan con el tejido pancreático adyacente.

Inmunohistoquímica

La NSSP es una de las pocas neoplasias en la cual la diferenciación de las células neoplásicas aun no ha sido establecida. Es prácticamente única ya que sus células no tienen similitud con células adultas o embrionarias del páncreas normal ni de ningún otro órgano. Se postula que proviene de células epiteliales multipontenciales con una diferenciación múltiple. Esta diferenciación múltiple también puede verse reflejada en la inmunohistoquímica ya que expresa marcadores de diferenciación exócrina como la alfa 1 quimiotripsina o endócrinos como la enolasa neuron específica. Sin embargo, la inmunohistoquímica no puede establecer una línea definitiva de diferenciación celular. No puede ser catalogada como una neoplasia exócrina por que no expresa citokeratina 7 y 19; ni neuroendócrina por qué no expresa cromogranina A, ni tampoco acinar por que habitualmente son negativos para tripsina, quimiotripsina y citokeratina. En la Tabla 1 se muestra la inmunohistoquímica característica de la NSSP.

El patrón de positividad también es importante para el diagnóstico diferencial. La sinaptofisina es positiva en el 70% de los casos en forma focal y no difusa como en los tumores neuroendócrinos. La vimentina es positiva en forma difusa en aproximadamente 60% de los casos. La expresión de

Tabla 1: Inmunohistoquímica de la NSSP

Diferenciación	Marcador	Resultado
Exócrina		
	Citokeratina 7 y 19	-
	Alfa 1 antitripsina	+
	Alfa 1 antiquimiotripsina	+
	Citokeratina 8 y 18	+/-
	B-catenina (núcleo)	++
	E-cadherin	++
	Vimentina	+
	Antígeno de membrana epitelial	-
Endócrina		
	Cromogranina A	-
	Sinaptofisina	+/-
	Enolasa neuron específica	++
	CD 56	+
	CD 10	++
	Hormonas polipeptídicas	+/-
Acinar		
	Tripsina	+/-
	Quimiotripsina	+/-
Hormonas sexuales		
	Receptores de progesterona	++
	Receptores estrógeno (alfa)	-
	Receptores estrógeno (beta)	+

receptores de progesterona es un hallazgo consistente en la NSSP tanto en varones como en mujeres, pero la relación funcional con su patogénesis no ha sido hallada. Ningún estudio en vivo o in vitro han demostrado una dependencia de la NSSP a receptores de estrógeno y progesterona para el crecimiento o sobrevida. En forma característica la B-catenina es positiva en el núcleo y la E-cadherin no se expresa en la membrana. La expresión de Ki 67 es baja, aunque se publicó valores elevados en casos clínicamente agresivos. Otros marcadores como CEA y CA 19-9 no están expresados. Grupos focales de células o células únicas en la periferia del tumor son reactivos para hormonas polipeptídicas (insulina, glucagon, somatostatina). Recientemente se han descubiertos otros marcadores, como la galectina 3 que se expresa en las NSSP benignas y no está presente en las formas malignas ni en los neuroendócrinos[4,13].

En la mayoría de los casos el diagnóstico se puede hacer con histología convencional. En casos dudosos o en biopsias con material escaso, la inmunohistoquímica puede confirmar el diagnóstico.

Análisis molecular

El exón 3 del gen B-catenina es el target de mutación en la mayoría de las NSSP. No se encontró mutación Kras, p 53, p16 o DPC 4, característicos del adenocarcinoma ductal[4].

Presentación

La NSSP del páncreas es un tumor infrecuente, constituye el 0.1-2.7% de los tumores primarios no endócrinos del páncreas. Predomina en mujeres, en la revisión de 718 casos publicados en la literatura, el 90% eran mujeres[14]. Son más frecuentes en las razas no caucásicas, especialmente asiáticas y afroamericanas. La edad de presentación es entre la 2° y la 3° década de la vida, con un promedio de edad de 28 años y rango variable entre 2 y 85 años. Los casos que se presentan en la primera década de la vida son raros y menos del 10% se reportan en pacientes mayores de 40 años. En el estudio de Machado[10] la edad de presentación es mayor en varones que en mujeres (37 versus 26 años, $p<0,05$). El tamaño de presentación oscila entre los 2 a 20 cm, con un promedio en las diferentes series de entre 6 a 10 cm. En los adultos, en algunas series existe preferencias por el cuerpo y cola de páncreas, mientras que en otras no muestran predilección por ninguna área pancreática.

La presentación clínica más frecuente son molestias o dolor abdominal, masa palpable o hallazgo incidental. En los últimos años, aproximadamente el 50% de los casos se presenta como un hallazgo incidental. Raramente los pacientes se presentan con ictericia o hemoperitoneo debido a la ruptura tumoral. La NSSP no está relacionada con ningún síndrome clínico o genético. Los pacientes menores de 15 años se presentan por lo general con masa palpable, tienen tumores más grandes que los adultos y habitualmente localizados en cabeza de páncreas[8]. Aproximadamente

entre el 15 al 20% de los pacientes presentan manifestación clínica de malignidad (metástasis especialmente a hígado y peritoneo)[20].

Diagnóstico

Si bien el aspecto radiológico típico es la presencia de áreas solidas y quísticas, también se han reconocido variantes atípicas como tumores predominantemente sólidos o predominantemente líquidos[17]. Las NSSP pequeñas tienden a ser completamente sólidas y no están encapsuladas, mientras que los tumores grandes en general presentan masas bien encapsuladas con áreas solidas y líquidas características. La presencia de una cápsula y de hemorragia intratumoral son características importantes en el diagnóstico, debido a que rara vez se encuentran en otras neoplasias pancreáticas

Las NSSP con aspecto típico tienen hallazgos característicos en los diferentes métodos de diagnóstico por imágenes. En la TAC se presenta como una masa grande bien encapsulada con componentes variados sólidos y quísticos causados por degeneración hemorrágica (Fig. 1). Las zonas de hemorragia son hiperdensas, mientras que las áreas de degeneración quística se observan como zonas hipodensas. La cápsula suele ser hiperdensa (70%) y los tumores pueden presentar un nivel líquido en su interior (10%). Puede haber calcificaciones tanto periféricas como centrales, estas últimas pueden estar presentes hasta en 10% de los casos y a diferencia de las NQS no muestran aspecto estrellado.

Muchos estudios afirman que la RNM es superior a la TAC en el diagnóstico de NSSP ya que muestra mejor la capsula tumoral y la hemorragia intratumoral que son característicos. La RNM muestra una masa bien definida con una mezcla de señal de intensidad alta y baja en T1 y T2. El patrón de realce demuestra acumulación gradual del contraste de la periferia al centro del tumor, esto lo diferencia del tumor neuroendócrino que muestra realce arterial temprano. La hemorragia es otro hallazgo común secundario a degeneración tumoral, se manifiesta en la RNM como señal alta en T1 en el interior de las lesiones. En imágenes en T2 muestra una capsula fibrosa gruesa como un anillo discontinuo de baja intensidad[1,21].

Las formas atípicas son las predominantemente sólidas, predominantemente quísticas, invasión extracapsular, calcificaciones densa y metástasis a distancia. El patrón predominantemente sólido se da en tumores pequeños y se debe hacer el diagnóstico diferencial con otros tumores sólidos. En la TAC dinámica, la NSSP sólida se intensifica en forma similar al parénquima pancreático en la fase arterial y venosa, a diferencia de los neuroendócrinos que presentan intensificación mayor que el parénquima en la fase arterial. El otro tumor sólido, el adenocarcinoma, presenta imagen hipodensa en la fase venosa. Los predominantemente quísticos son raros y en la RNM tienen alta señal en T1 y T2, reflejando productos hemáticos.

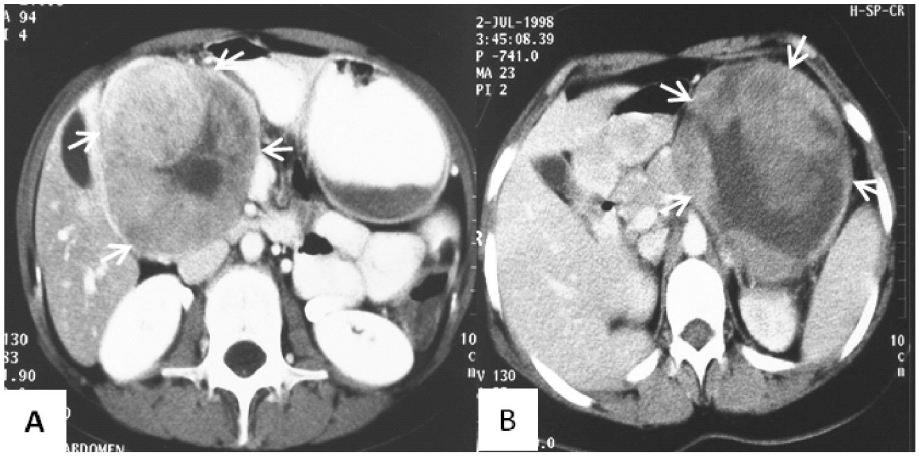

FIGURA 1

TAC que muestra los aspectos característicos de las NSSP: A: Tumor en cabeza de páncreas y B: Tumor en cuerpo y cola de páncreas. Ambos muestran elementos sólidos hiperdensos y líquidos hipodenso

Las NSSP con invasión extracapsular muestran invasión a bazo, estómago, duodeno y vena porta. Puede haber metástasis a distancia en el 15 a 20% de los pacientes, el sitio más frecuente es el hígado y el peritoneo. Las metástasis hepáticas pueden tener áreas sólidas y quísticas similares al tumor primario de páncreas.

La NSSP muestra señal positiva en la tomografía por emisión de positrones (PET). En el trabajo de Nakagohri[12] se evaluaron 6 pacientes con PET-CT, en 5 mostró señal positivas y en 4 (80%) de estos existía invasión vascular o nerviosa. Su principal utilidad puede ser en confirmar la sospecha de metástasis hepática o de recurrencia postoperatoria.

En los pacientes con características típicas de NSSP la exactitud diagnóstica es alta, cercana al 80%, la misma desciende en tumores pequeños y aquellos sin componente quístico.

Factores predictivos de malignidad

Debido a su prolongada historia natural, curso clínico impredecible y la relativa rareza del tumor, es muy difícil establecer criterios predictivos de conducta agresiva. En la mayoría de las series no existen parámetros clínicos ni radiológicos que puedan detectar la presencia histológica de carcinoma. Se ha mencionado en algunas series el tamaño mayor de 5 cm, edad de presentación mayor de 60 años y el sexo masculino como predictores de malignidad, pero estos hallazgos no fueron confirmados por otras series. Tampoco se puede predecir el desarrollo de recurrencia en base a los parámetros histológicos. Los hallazgos histológicos de carcinoma en algunos casos predicen la malignidad clínica (metástasis o recurrencia), sin embargo, en otros pacientes estos hallazgos no se correlaciona con una conducta agresiva. Además, algunos pacientes presentan malignidad clínica en ausencia de hallazgos histológicos de agresividad. La invasión ganglionar, perineural o angioinvasión, con o sin invasión profunda a los tejidos circundantes, alto grado de pleomorfismo celular, un índice mitótico elevado y un elevado índice de proliferación celular (Ki 67 > 35%), pueden indicar un comportamiento agresivo. Otras características patológicas, probablemente asociadas con una conducta agresiva de la NSSP son: patrón de crecimiento difuso con necrosis tumoral extensa, la presencia de un componente no diferenciado, atipia nuclear, prominencia de células necrobióticas , la invasión venosa, la presencia de células gigantes mono o multinucleadas y la presencia de focos de carcinoma sarcomatoso[7,19].

Tratamiento

La NSSP es uno de los pocos tumores malignos de páncreas que pueden ser curados si se realiza el diagnóstico y tratamiento correcto. Está claramente definido que el tratamiento de la NSSP, siempre que sea posible, es la resección quirúrgica completa. Lo que todavía no existe consenso es en la extensión de la resección, el manejo de la invasión loco-regional y las metástasis a distancia o la necesidad de linfadenectomía. Una de las principales inconvenientes en la evaluación de los diferentes tratamientos es la lenta evolución del tumor. La eficacia de las diferentes terapéuticas sólo puede ser evaluada luego de un prolongado seguimiento que por lo general o es imposible o no se refleja en las publicaciones.

En relación al tratamiento, los pacientes con NSSP pueden ser divididos en tres grupos. Los pacientes con tumores localizados en el páncreas, los que tienen enfermedad localmente avanzada y finalmente aquellos con metástasis alejadas. Trataremos estos grupos de pacientes en forma individual

Pacientes con tumor localizados en el páncreas: en estos pacientes la cirugía de elección es la pancreatectomía convencional; aunque no es infrecuente publicaciones con resección local o enucleación. El hecho que aparezca como un tumor encapsulado y de naturaleza no infiltrativa predispone a resecciones locales. Sin embargo, a pesar de este aspecto macroscópico, se debe remarcar que estos tumores pueden ser microscópicamente infiltrativos y no contienen una verdadera capsula. Estos hallazgos sólo se pueden confirmar en el análisis antomopatológico de la pieza y por lo tanto no se recomiendan resecciones menores como la enucleación. El objetivo de la resección es lograr RO con resecciones pancreáticas convencionales y linfadenectomía regional. La linfadenectomía extendida no se lleva a cabo dado que la incidencia de metástasis ganglionar es extremadamente rara. El tamaño no es una contraindicación para la resección, ya que tumores de 20 a 30 cm son todavía resecables.

Tabla 2: Tratamientos en pacientes con NSSP irresecable				
	Numero	Respuesta al tratamiento	Resecados	Vivos y libres de enfermedad > 3 años
Quimioterapia	17	8	5	5
Radioterapia	3	3	0	0
Quimioradioterapia	3	1	1	2
Radiofrecuencia	5	1	0	1
Tx hepático	1			1
Otros (interferon, imitanib, tamoxifeno, embolización arterial*)	4	0	0	0

**Un paciente muerto por el procedimiento*

Pacientes con enfermedad localmente avanzada: Las NSSP pueden tener gran tamaño y extensión a órganos vecinos o a vasos mesentéricos. Los parámetros utilizados en la selección de pacientes para cirugía del adenocarcinoma ductal no son aplicables dado la biología favorable de la NSSP. En las NSSP de cuerpo y cola de páncreas, aun tumores con extensión a otros órganos pueden ser resecados con adecuada sobrevida y por lo tanto se debe intentar una cirugía de resección. En los pacientes con tumores en la cabeza de páncreas con invasión local a vasos mesentéricos la decisión quirúrgica puede ser un dilema. El conocimiento de que los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica sin tratamiento pueden tener sobrevida prolongada (en algunos casos 20 años), dificulta la decisión de realizar cirugía potencialmente curativa, pero con alto riesgo de mortalidad. Nuestra conducta es realizar intento de resección quirúrgica en enfermedad avanzada con compromiso limitado aislado de la vena mesentérica superior, teniendo en cuenta la seguridad de la pancreatectomía con resección vascular en nuestro centro. En enfermedades más avanzadas, se debe confirmar la enfermedad con citología y realizar tratamiento neoadyuvante

Pacientes con enfermedad metastásica: Aproximadamente 10 a 15% de los pacientes muestran una conducta más agresiva y se presentan al momento del diagnóstico o durante la evolución con metástasis. Los sitios más frecuentes de metástasis son el hígado y el peritoneo, aunque se han publicado en ganglio linfático, bazo y epiplón. Dada la sobrevida prolongada de estos tumores, en casos de metástasis sincrónicas o metacrónicas localizadas, el tratamiento de elección es la resección de las metástasis. En metástasis sincrónicas se debe realizar resección de las metástasis en forma conjunta con el tumor primario. Cuando por la extensión de las metástasis o del tumor primario, no se puede realizar tratamiento quirúrgico, se debe realiza tratamiento neoadyuvante.

Tabla 3: Tratamiento quimioterápico en NSSP irresecables		
	Número	Respuesta positiva
Cisplatino	8	5
5 FU	8	3
Gemcitabine	6	2

En resumen, el tratamiento es la resección en bloque de la NSSP con o sin órganos adyacentes, resección sincrónica o metacrónica de metástasis a distancia y linfadenectomía regional.

Tratamiento neoadyuvante: El manejo de las NSSP irresecables no es homogéneo ni estandarizado. Se utilizaron diferentes tratamientos, incluyendo la quimio y radioterapia, en forma esporádica y con resultados contradictorios. Soloni[18], revisó la literatura inglesa entre el 2000 y el 2009 e identificó 42 artículos con 48 pacientes irresecables. En19 pacientes no se realizó ningún tratamiento, 9 pacientes murieron entre 0,2 a 10,9 años después del diagnóstico (mediana: 1,33 años), mientras que 10 están vivos 0,3 a 20 años después del diagnóstico (mediana 5,5 años). Como dato interesante en un paciente se observó en forma espontánea una reducción significativa

del volumen tumoral 10 años posterior al diagnóstico. En los 29 pacientes restantes, se realizaron diversos tratamientos, algunos combinados. Los diferentes tipos de tratamiento y sus resultados se detallan en la Tabla 2 y 3.

En conclusión, no existe un tratamiento estándar en pacientes con enfermedad irresecable. La quimioterapia basada en cisplatino, combinada con 5 FU o gemcitabine, puede producir reducción tumoral y debe ser administrada cuando se prevé que no se podrá realizar cirugía radical. En un número limitado de casos se puede producir reducción tumoral suficiente para realizar la resección. La radioterapia sola no indujo respuesta

Tabla 4: Series numerosas de pacientes con NSSP

Autor	N	Mujeres	Edad años (X)	Tamaño cm. (X)	Formas Malignas	Resecados
Butte[2]	45	38 (84%)	38	4,9	9 (20%)	41
Reddy[15]	37	33 (89%)	32	4,5	2 (5%)	36
Machado[10]	34	27 (79%)	23	7,2	2 (6%)	34
Salvia[16]	31	27 (87%)	34	4	0	31
Lee (dos centros)[8]	62	61 (98%)	30	6,5	9 (14%)	62
Kim (dos centros)[7]	114	98 (87%)	36	4,2	26 (23%)	114
Ocampo	53	51 (96%)	30	6,5	11 (21%)	50

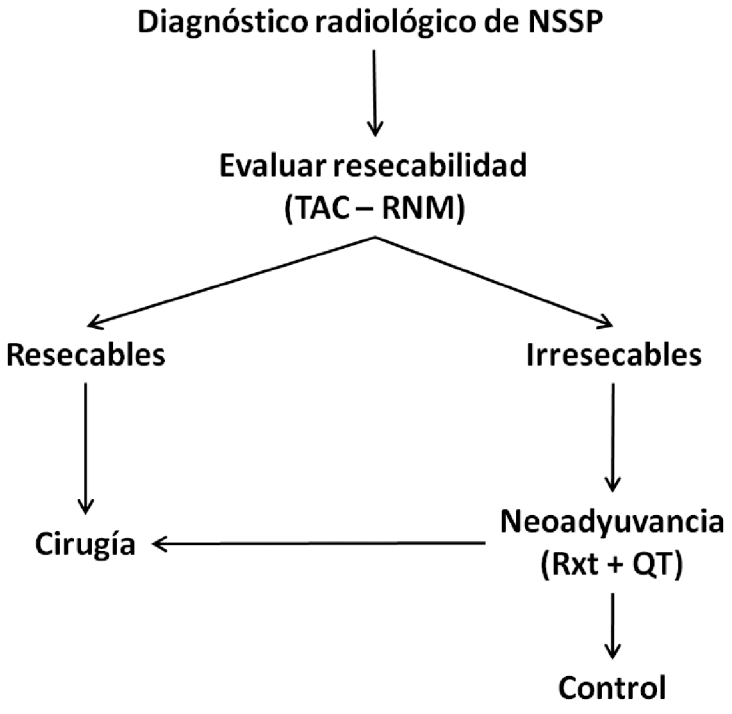

FIGURA 2
Algoritmo terapéutico en pacientes con NSSP

tumoral sustancial para permitir la cirugía, pero puede ser considerada en asociación con quimioterapia o con fines paliativos. En la consideración de cualquiera de estos tratamientos hay que tener en cuenta que, dado el lento crecimiento, los pacientes pueden tener una buena calidad de vida por muchos años sin ningún tratamiento.

En nuestra experiencia de los 53 pacientes tratados, se realizó neoadyuvancia en 3 pacientes con invasión local sin metástasis a distancia. Luego del tratamiento se demostró respuesta positiva con reducción del tamaño tumoral en 2 pacientes y en uno de ellos fue posible la resección.

Evolución

Recurrencia

La recurrencia global está estimada en 10 a 15% después de la resección. Dos estudios muestran recurrencias tardías a los 7 y 14 años post resección[5]. Esto indica que los pacientes deben ser seguidos por un período extenso, especialmente si se encuentran hallazgos patológicos adversos. Un dato interesante en la recurrencia, es la diseminación peritoneal producto de un trauma que produce ruptura tumoral y diseminación de células al peritoneo. Se ha publicado diseminación peritoneal como consecuencia de traumatismo abdominal por golpe, de biopsias laparoscópicas previas a la cirugía, o de ruptura tumoral intraoperatoria en cirugía laparoscópica o abierta. Levy[9] revisó la literatura y encontró 17 casos de recurrencia, en 11 de estos pacientes había algún antecedentes de trauma. Algunos postulan que en estos casos la laparoscopía potencia la diseminación gracias a la insuflación de gas. En el trabajo de Fais[3], 3 pacientes tratados mediante resección (abierta en dos y laparoscópica en una) con biopsia laparoscópica previa desarrollaron en el seguimiento diseminación peritoneal. Como dato interesante ninguno de los 3 pacientes tenían hallazgos histológicos de malignidad. Estos hallazgos contraindican la biopsia previa a la resección y refuerzan la importancia de evitar la ruptura tumoral en el intraoperatorio.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes tienen sobrevida prolongada en todas las categorías de NSSP. Cuando el tumor está confinado al páncreas, más del 95% de los pacientes son curados con la resección. Aun pacientes con metástasis o tumores irresecables tienen sobrevida prolongada. En series importantes existen casos de pacientes con resección R1 o R2 con sobrevida prolongada. En la revisión de la literatura de 718 pacientes. la superviviencia global de las NSSP a los dos años fue de 97% y a los 5 años de 95%[14]. A pesar de la naturaleza predominantemente indolente existen 10 a 15% de pacientes con conductas agresivas que desarrollan metastásis o recurrencia. La muerte por NSSP son raras, se calcula que la mortalidad de la NSSP es de aproximadamente 1,5 % y ocurre cuando existe transformación anaplásica o sarcomatosa del tumor.

En la Tabla 4 se compara nuestra serie con las series más numerosas publicadas recientemente. En la Fig. 2 se presenta un algoritmo de manejo de pacientes con NSSP.

Referencias bibliográficas

1. Baek JH, Lee JM, Kim SH, et al. Small (<or=3 cm) solid pseudopapillary tumors of the pancreas at multiphasic multidetector CT. Radiology 2010; 257: 97-106.
2. Butte JM, Brennan MF, Gonen M, et al. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas. Clinical features, surgical outcomes, and long-term survival in 45 consecutive patients from a single center. J Gastrointest Surg 2011; 15: 350-7.
3. Fais PO, Carricaburu E, Sarnacki S, et al. Is laparoscopic management suitable for solid pseudopapillary tumors of the pancreas? Pediatr Surg Int 2009; 25: 617-21.
4. Geers C, Moulin P, Gigot JF, et al. Solid and pseudopapillary tumor of the pancreas-review and new insights into pathogenesis. Am J Surg Pathol 2006; 30:1243-9.
5. Huang HL, Shih SC, Chang WH, et al. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: clinical experience and literature review. World J Gastroenterol 2005; 11:1403-9.
6. Kato T, Egawa N, Kamisawa T, et al. A case of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas and tumor doubling time. Pancreatology 2002; 2: 495-8.
7. Kim CW, Han DJ, Kim J, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: Can malignancy be predicted? Surgery 2011;149(5): 625-34.
8. Lee SE, Jang JY, Hwang DW, et al. Clinical features and outcome of solid pseudopapillary neoplasm: differences between adults and children. Arch Surg 2008; 143:1218-21.
9. Levy P, Bougaran J, Gayet B. [Diffuse peritoneal carcinosis of pseudo-papillary and solid tumor of the

pancreas. Role of abdominal injury]. Gastroenterol Clin Biol 1997; 21:789-93.
10. Machado MC, Machado MA, Bacchella T, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: distinct patterns of onset, diagnosis, and prognosis for male versus female patients. Surgery 2008; 143: 29-34.
11. Martin RC, Klimstra DS, Brennan MF, et al. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a surgical enigma? Ann Surg Oncol 2002; 9: 35-40.
12. Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, et al. Surgical outcome of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008; 15: 318-21.
13. Nguyen NQ, Johns AL, Gill AJ, et al. Clinical and immunohistochemical features of 34 solid pseudopapillary tumors of the pancreas. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 267-74.
14. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. J Am Coll Surg 2005; 200: 965-72.
15. Reddy S, Cameron JL, Scudiere J, et al. Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi tumors): a large single-institutional series. J Am Coll Surg 2009; 208:950-7; discussion 7-9.
16. Salvia R, Bassi C, Festa L, et al. Clinical and biological behavior of pancreatic solid pseudopapillary tumors: report on 31 consecutive patients. J Surg Oncol 2007; 95: 304-10.
17. Silva W, Ocampo C, Zandalazini H, et al. Diagnóstico por tomografía axial computada del tumor sólido-papilar de páncreas. Rev. Argent. Cirug 2004; 87:13-7.
18. Soloni P, Cecchetto G, Dall'igna P, et al. Management of unresectable solid papillary cystic tumor of the pancreas. A case report and literature review. J Pediatr Surg; 45: e1-6.
19. Tang LH, Aydin H, Brennan MF, et al. Clinically aggressive solid pseudopapillary tumors of the pancreas: a report of two cases with components of undifferentiated carcinoma and a comparative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases. Am J Surg Pathol 2005; 29: 512-9.
20. Tipton SG, Smyrk TC, Sarr MG, et al. Malignant potential of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. Br J Surg 2006; 93:733-7.
21. Yu MH, Lee JY, Kim MA, et al. MR imaging features of small solid pseudopapillary tumors: retrospective differentiation from other small solid pancreatic tumors. AJR Am J Roentgenol 2011; 195:1324-32.

Otras Neoplasias quísticas

En este capítulo se describirán neoplasias quísticas poco frecuentes, pero que es importante conocerlas para el diagnóstico diferencial con las neoplasias quísticas más comunes.

Tumor Neuroendócrino quístico (TNQ)

Los cambios quísticos en los tumores neuroendócrinos (TNE) de páncreas están presentes en aproximadamente el 17% de los casos. En general son no funcionales e histológicamente no tienen un verdadero epitelio. Las células neuroendócrinas están presentes en la base de la masa sólida y la necrosis central es el origen de los espacios quísticos. Aun en TNQ que son 95% quísticos, el diagnóstico puede surgir por la presencia de un anillo de tejido bien vascularizado que se realza ávidamente en la fase arterial de la TAC dinámica. Los TNQ en relación a los TNE sólidos, son más grandes, tienen más probabilidad de ser sintomáticos, de estar asociado a MEN-1 y de ser benignos. Una vez realizado el diagnóstico el tratamiento es quirúrgico[3, 5].

Adenocarcinoma ductal quístico.

Los cambios quísticos asociados al adenocarcinoma ductal pueden estar presentes hasta en el 8% de los casos y son de naturaleza neoplásica y no neoplásica. Los cambios quísticos neoplásicos se ven en casi el 50% de los pacientes, están asociados a adenocarcinoma bien diferenciado y son cavidades quísticas entre 0,5 cm a 1 cm. Generalmente son vistas en el examen anatomopatológico y no radiológico. El otro grupo (30%) son pacientes que desarrollan cavidades quísticas por necrosis central tumoral extensa y en general son tumores indiferenciados de gran tamaño. En estos casos, el comportamiento del componente sólido en la TAC dinámica (hipodenso con poco realce) y signos de enfermedad diseminada (ascitis, metástasis hepática) generalmente ayudan en el diagnóstico diferencial. Por último, están los pacientes con quistes de retención (10%) y seudoquistes (10%) asociados al adenocarcinoma ductal. Los quistes de retención están ubicados en la periferia con un tamaño promedio de 20 mm, mientras que los seudoquistes son de mayor tamaño y en general asociados a antecedentes de pancreatitis aguda[4].

Variantes del adenocarcinoma ductal como los carcinomas indiferenciados con células gigantes osteoclásticas o carcinoma de células escamosas pueden ocasionalmente presentar áreas quísticas.

Cistoadenocarcinoma y cistoadenoma de células acinares

Existen dos variantes quísticas del tumor de células acinares, el cistoadenocarcinoma y el cistoadenoma de células acinares. Estos tumores son quistes verdaderos recubiertos por epitelio con diferenciación acinar y no degeneración quística de un tumor sólido. EL cistoadenocarcinoma fue descripto por primera vez en el año 1981 por Cantrell, se han publicado pocos casos y se caracteriza por ser de gran tamaño, multiloculado y de bordes regulares. En la inmunohistoquímica en forma característica son positivas para hormonas pancreáticas (tripsina y quimiotripsina). En la gran mayoría de los casos la presentación clínica es mediante síntomas abdominales no específicos. Aunque infrecuente, es característico el síndrome denominado de hipersecreción de lipasa, caracterizado por necrosis grasa subcutánea, poliartralgia y eosinofilia. El comportamiento biológico es variable, algunos muestran agresividad temprana con rápido crecimiento y metástasis y otros muestran un curso más benigno. El tratamiento de elección en los casos sin invasión local ni sistémica es la resección anatómica del segmento pancreático afectado. En nuestra experiencia, resecamos un quiste multiloculado de 12 cm. que resultó ser en el examen anatomopatológico un cistoadenocarcinoma de células acinares. En las últimas series, el porcentaje de resecabilidad y sobrevida de los tumores de células acinares son superiores al del adenocarcinoma ductal.

Se ha publicado una forma benigna del cistoadenocarcinoma de células acinares denominada cistoadenoma de células acinares. La falta de atipia celular, de actividad mitótica y de extensión de los lóculos más allá de la pared, permite separarlos del cistoadenoacarcinoma. El cistoadenoma de células acinares tiene cierta predilección por el sexo femenino, generalmente da síntomas y se localiza preferentemente en la cabeza de páncreas. La diferencia con las células acinares normales es que los cistoadenomas de células acinares son positivos para citokeratina 7, mientras que las células acinares normales sólo son positivas para citokeratina 8 y 18[2,6].

Otras neoplasias quísticas

Algunos tumores mesenquimáticos también pueden contener degeneración quística como por ejemplo Schwannomas, Tumor del estroma Gastrointestinal (GIST) y algunos sarcomas. La mayoría de estos tumores quísticos presentan signos radiológicos de sospecha de malignidad y por lo tanto son habitualmente resecados. El diagnóstico definitivo surge del análisis histológico e inmunohistoquímico de la pieza de resección[1].

Referencias bibliográficas

1. Adsay NV. Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology. J Gastrointest Surg 2008; 12: 401-4.
2. Albores-Saavedra J. Acinar cystadenoma of the pancreas: a previously undescribed tumor. Ann Diagn Pathol 2002; 6: 113-5.
3. Bordeianou L, Vagefi PA, Sahani D, et al. Cystic pancreatic endocrine neoplasms: a distinct tumor type? J Am Coll Surg 2008; 206: 1154-8.
4. Kosmahl M, Pauser U, Anlauf M, et al. Pancreatic ductal adenocarcinomas with cystic features: neither rare nor uniform. Mod Pathol 2005; 18: 1157-64.
5. Ligneau B, Lombard-Bohas C, Partensky C, et al. Cystic endocrine tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and histopathologic features in 13 cases. Am J Surg Pathol 2001; 25: 752-60.
6. Ocampo C, Zandalazini H, Kohan G, et al. Tumores de células acinares. Rev Argent Cirug 2008; 95: 182-5.

Quistes indeterminados

El primer desafío en el manejo de las lesiones quísticas de páncreas es establecer el tipo específico de quiste. Esto se logra en el 70 a 80% de las lesiones quísticas de páncreas, mediante el conocimiento de las características clínicas, epidemiológicas y radiológicas de los diferentes tipos de quistes. Los quistes en los cuales no existe esta alta presunción diagnóstica los denominamos *quistes indeterminados*. Lo ideal es que no existan quistes indeterminados, sin embargo, en la actualidad, dada la inexactitud de los métodos diagnósticos, es inevitable la existencia de los mismos. La proporción de quistes indeterminados está en relación directa con la calidad de los métodos por imágenes utilizados y el conocimiento de la patología. A mayor conocimiento de la patología y mejor calidad en los métodos diagnósticos, menor proporción de quistes indeterminados.

Por lo general, los quistes indeterminados son quistes menores de 3 cm. sin hallazgos clínicos ni radiológicos característicos que permitan un diagnóstico específico. Los posibles tipos histológicos más

frecuentes dentro de los quistes indeterminados son los serosos, los mucinosos, la NIPM tipo 2 y la NSSP. Por sus características especiales, el diagnóstico de NIPM Tipo 1 habitualmente surge del examen radiológico y por lo tanto se excluye de este grupo.

Indicaciones quirúrgicas

El manejo de los quistes indeterminados va a depender del riesgo de malignidad actual, del riesgo de malignidad futura y del riesgo de la pancreatectomía.

Riesgo de Malignidad actual

No existe marcador clínico, bioquímico o radiológico con la suficiente exactitud para determinar malignidad en todos los quistes. Es por esto, que se debe establecer un riesgo de malignidad. Los factores de riesgo de malignidad se seleccionaron a partir de series retrospectivas que relacionaron hallazgos preoperatorio con el examen histológico de la pieza de resección. Estos factores son: clínicos (presencia de síntomas atribuibles al quiste como dolor abdominal, ictericia y pérdida de peso), radiológicos (tumores quísticos mayores de 3 cm, componente sólidos adyacente al quiste, nódulos parietales en el interior del quiste, irregularidades parietales y conducto pancreático principal mayor de 5 mm) (Fig. 1) o bioquímicos (elevación del CEA y CA 19-9 en suero). Los pacientes que presentan alguno de estos factores tienen un riesgo de malignidad alta en comparación a los pacientes con ausencia de estos factores. Hay que tener en cuenta que la exactitud diagnóstica de estos factores no es perfecta. Algunos factores en forma aislada tienen baja sensibilidad pero buena especificidad. Por ejemplo, el CEA o CA 19-9 elevados en suero ocurre en forma infrecuente, pero cuando están elevados tienen un valor predictivo positivo (vpp) de 70 a 100%[11]. La exactitud diagnóstica mejora en la medida que aumenta el numero de los factores de riesgo de malignidad en un mismo paciente. En el trabajo de Goh[4] sobre 220 quistes resecados la presencia de 1, 2 o 3 factores de malignidad tuvieron un valor predictivo positivo de 74%, 88% y 90% respectivamente.

Cuando se analiza el riesgo de malignidad en las distintas series es importante establecer cuál es la población en estudio. El riesgo de malignidad de todos los pacientes con quistes de páncreas

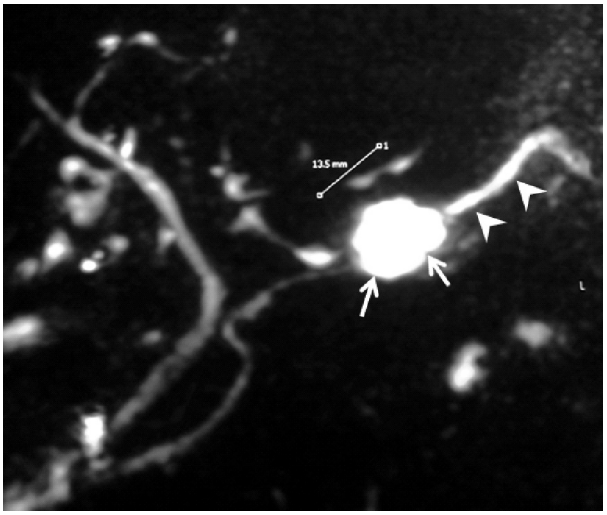

FIGURA 1
Quiste indeterminado con riesgo de malignidad. La RNM T2 muestra un quiste de 13,5 mm (flechas) sin nódulos o papilas, pero con franca dilatación del conducto pancreático principal distal (cabeza de flecha).

Tabla 1: Porcentaje de ma lignidad en pacientes con quistes resecados menores de 3 cm

Autor	Pacientes resecados	Malignidad total
Lee[7]	165	31 (18,78%)
Sahani[10]	48	3 (6,25%)
Fernandez del Castillo[2]	51	10 (19%)
Oría[9]	73	12 (16%)

es de entre 11 a 33%. El riesgo de malignidad de los quistes menores de 3 cm en general es de 5 a 20% (Tabla 1). El riesgo de malignidad de un quiste menor de 3 cm y sin ningún factor de riesgo de malignidad es menor al 3%.

En la Tabla 2 se detalla las series con seguimiento prospectivo de pacientes con quistes sin factores de riesgo de malignidad. Aproximadamente entre el 8 y el 16% de los pacientes desarrollan cambios que obligan al tratamiento quirúrgico. De los operados el riesgo de malignidad es de 0 a 35% y corresponde generalmente a 0 a 3% de la totalidad de la serie observada.

La utilización de la eco endoscopía y del análisis del líquido pueden aportar información adi-

Tabla 2: Series prospectivas de seguimiento de q uistes menos de 3 cm sin signos clínicos ni radiológicos de malignidad

Autor	Número	Meses follow up (meses)	Cambios seguimiento	Operados	Malignidad en resecados
Nagula[8]	178	38	8 (4%)	8 (4,4%)	0
Allen[1]	369	24	29 (8%)	29 (7,8%)	11/369 (3%)
Walsh[12]	98	24	16 (16%)	4 (4%)	0
Handrich[5]	22	96	9 (41%)*	1 (4,5%)	0
Sahani[10]	38	21,8	1	1 (2,6%)	1 (in situ) (2,6%)
Kirkpatrik[6]	156	24	19 (12,1%)	19 (12,1%)	3/156 (2%)
Gaujoux[3]	719	28	47 (6,5%)	47 (6,5%)	12/719 (1,7%)
TOTAL	1580	36,5	129 (8,1%)	109 (6,8%)	27/1580 (1,7%)

**ninguno supero los 3 cm luego del crecimiento.*

cional en los quistes indeterminados. Una de las determinaciones con mayor exactitud es el nivel del CEA en el líquido del quiste. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el valor del CEA, es especialmente útil para diferenciar serosos de mucinosos, pero no para diferenciar benignos de malignos. El conocimiento de que se trata de un mucinoso en un paciente añoso sin factores de malignidad, aporta muy poco al manejo. El valor del CEA en quistes malignos y benignos se superpone considerablemente, lo que significa que cualquier nivel de corte elegido sufrirá de un gran número de falsos positivos o falsos negativos, limitando su utilidad. La citología tiene alta especificidad pero muy pobre sensibilidad, con valores de 92% y 43% respectivamente.

Riesgo de malignidad futura

El riesgo de malignidad futura es más difícil de establecer. En general, está en relación a la historia natural del tipo de quiste más probable, a la edad y a la presencia de factores de riesgo de malignidad actual. Si el diagnóstico más probable es una NIPM Tipo 2 sin factores de riesgo de malignidad, el riesgo de malignidad futura es bajo. Por otro lado, el riesgo de progresión y malignidad futura es alto en pacientes con algún factor de riesgo de malignidad actual. También hay que considerar en este ítem el riesgo de progresión que puede estar relacionado con la edad. En pacientes añosos el riesgo de progresión dada la poca expectativa de vida es bajo, por el contrario, el riesgo de progresión en los jóvenes es alto.

Riesgo de la pancreatectomía

Para evaluar este riesgo hay que considerar el tipo de cirugía planeada (duodenopancreatectomía, pancreatectomía izquierda o resecciones limitadas) y el tipo de paciente. La morbimortalidad de la pancreatectomia ha descendido significativamente en los últimos años, especialmente en centros con experiencia. Sin embargo, continúa siendo una cirugía con importante morbilidad e incluso con mortalidad. Es importante considerar, por ejemplo, que en pacientes añosos con quiste en la cabeza de páncreas menor de 3 cm y sin factores de riesgo de malignidad, el riesgo de la pancreatectomía (3%) iguala al riesgo de malignidad oculta (3%). En relación al paciente, se debe considerar la edad y la presencia de comorbilidades. Los pacientes jóvenes sin comorbilidades tienen un riesgo bajo cuando son sometidos a pancreatectomía. Por el contrario, en pacientes añosos y/o con comorbilidades, el riesgo de una pancreatectomía es alto.

Tabla 3: Score de manejo de quistes indeterminados

Puntaje	Riesgo de malignidad actual	Riesgo de malignidad futura o progresión	Riesgo de la pancreatectomía por la cirugía	Riesgo de la pancreatectomía por el paciente
1	Baja	Baja	Derecha	Alta
2			Izquierda	
3	Alta	Alta	Enucleación o resecciones menores	Baja

Score de manejo

A modo de ayuda, hemos ideado un score de manejo para el tratamiento de los quistes indeterminados, teniendo en cuenta los distintos ítems a considerar en la toma de decisiones. La información necesaria para este score se determina mediante examen clínico y evaluación radiológica exhaustiva. La aplicación del score se realiza en pacientes que no tengan contraindicación para la cirugía como comorbilidades severas. En la tabla 3 se detalla los ítems para realizar el score de manejo de quistes indeterminados

6 o menos: Recomendación de observar o avanzar en el diagnóstico para realizar cirugía sólo en casos de malignidad confirmada

Más de 6: Recomendación de operar o avanzar en el diagnóstico para realizar observación sólo en el caso de benignidad confirmada.

A modo de ejemplo, analizaremos dos casos típicos. Una paciente joven con un quiste sin factores de riesgo, localizado en cuerpo y cola, suma en el score 7 puntos (riego malignidad baja, riesgo de progresión bajo, pancreatectomía izquierda y riesgo de pancreatectomía baja). La recomendación es operar. En esta paciente la probabilidad de transformación maligna a lo largo de su prolongada expectativa de vida es alta, además la cirugía evita interminables y costosos seguimientos radiológicos. Un paciente añoso con un quiste sin factores de riesgo de malignidad, localizado en cabeza de páncreas suma 4 puntos en el score (riesgo malignidad baja, riesgo de progresión baja, duodenopancreatectomía, riesgo pancreatectomía alta). La recomendación es observar. En estos casos el riesgo de malignidad oculta es similar o inferior al riesgo de la cirugía.

Este score debe ser probado en futuros estudios prospectivos, constituye una guía y no reemplaza el juicio del cirujano. En última instancia, el cirujano debe estimar toda la información clínica disponible para establecer la probable conducta biológica de la neoplasia quística y el riesgo de malignidad asociada entre otros factores para tomar la decisión.

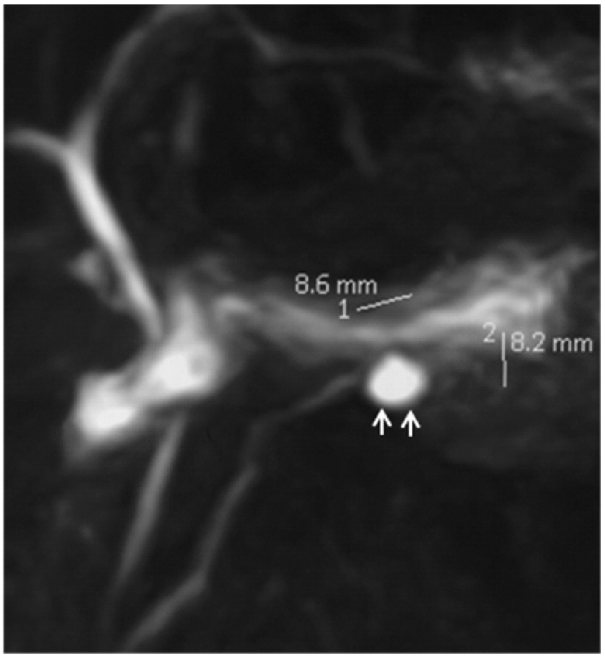

FIGURA 2
RNM que muestra quiste en el cuerpo de páncreas de 8,6 mm x 8,2 mm sin signos radiológicos de malignidad, tratado en forma conservadora.

Tratamiento conservador

Asumiendo que una lesión reúna los estrictos criterios para el seguimiento (menor de 3 cm, sin nódulo mural, sin dilatación del conducto pancreático, asintomático) (Fig 2) se recomienda seguimiento

con métodos por imágenes. Las dos preguntas básicas son: la frecuencia del seguimiento y el método optimo para el seguimiento. La frecuencia del seguimiento no está resuelta, recomendamos al igual que los pacientes con NIPM Tipo 2 sometidos a control, un primer control para evaluar la estabilidad de la lesión a los 6 meses y a partir de ahí la frecuencia dependerá del tamaño de la lesión. En lesiones de 10mm, una vez por año; en lesiones de 20 mm, dos veces por año; y en lesiones de 30 mm tres veces por año.

La elección del método de seguimiento es importante. En general se recomienda RNM como el método de preferencia por que tiene mejor resolución para detectar septos , nódulos o dilatación del conducto pancreático. Además tiene la ventaja de no usar radiación ionizante y por lo tanto es el método de elección en pacientes menores de 50 años. Cualquier lesión que en el seguimiento presenta aumento de tamaño (quistes mayores de 3 cm.), aparición de signos radiológicos de malignidad o síntomas atribuibles al quiste, deben ser resecados.

Independientemente del método elegido para el seguimiento se debe analizar las imágenes en forma exhaustiva. La lesión debe ser medida cuidadosamente, se debe examinar la pared y estructura interna del quiste, el diámetro del conducto pancreático principal y no olvidar examinar todo el parénquima pancreático para descartar otras neoplasias pancreáticas.

Referencias bibliográficas

1. Allen PJ, D'Angelica M, Gonen M, et al. A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients. Ann Surg 2006; 244: 572-82.
2. Fernandez-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, et al. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. Arch Surg 2003; 138: 427-3; discussion 33-4.
3. Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M, et al. Cystic Lesions of the Pancreas: Changes in the Presentation and Management of 1,424 Patients at a Single Institution over a 15-Year Time Period. J Am Coll Surg 2011; 212: 590-600.
4. Goh BK, Tan YM, Thng CH, et al. How useful are clinical, biochemical, and cross-sectional imaging features in predicting potentially malignant or malignant cystic lesions of the pancreas? Results from a single institution experience with 220 surgically treated patients. J Am Coll Surg 2008; 206:17-27.
5. Handrich SJ, Hough DM, Fletcher JG, et al. The natural history of the incidentally discovered small simple pancreatic cyst: long-term follow-up and clinical implications. AJR Am J Roentgenol 2005; 184:20-3.
6. Kirkpatrick ID, Desser TS, Nino-Murcia M, et al. Small cystic lesions of the pancreas: clinical significance and findings at follow-up. Abdom Imaging 2007; 32: 119-25.
7. Lee CJ, Scheiman J, Anderson MA, et al. Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas < or =3 cm in size: is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report. J Gastrointest Surg 2008; 12: 234-42.
8. Nagula S, Kennedy T, Schattner MA, et al. Evaluation of cyst fluid CEA analysis in the diagnosis of mucinous cysts of the pancreas. J Gastrointest Surg 2010; 14: 1997-2003.
9. Oría A, Ocampo C, Zandalazini H, et al. Frecuencia de lesiones malignas en quistes pancreáticos menores de 3 cm. Rev. Argent. Cirug. 2008; 94:66-73.
10. Sahani DV, Saokar A, Hahn PF, et al. Pancreatic cysts 3 cm or smaller: how aggressive should treatment be? Radiology 2006; 238: 912-9.
11. Sperti C, Pasquali C, Guolo P, et al. Serum tumor markers and cyst fluid analysis are useful for the diagnosis of pancreatic cystic tumors. Cancer 1996; 78: 237-43.
12. Walsh RM, Vogt DP, Henderson JM, et al. Management of suspected pancreatic cystic neoplasms based on cyst size. Surgery 2008; 144: 677-84; discussion 84-5.

Quistes incidentales

Un incidentaloma es una lesión descubierta durante la investigación de síntomas o signos de otra condición médica. Durante muchos años las lesiones incidentales eran descubiertas durante la cirugía realizada por otra indicación. En la actualidad, el término se volvió popular con el advenimiento de los métodos por imágenes. El uso masivo de los mismos, especialmente la TAC y la RNM, incrementó en forma exponencial los hallazgos incidentales en páncreas. La mayoría de estos hallazgos incidentales no tienen relevancia clínica; sin embargo, algunos de ellos pueden tener malignidad o riesgo de malignidad futuro y por lo tanto obliga a un diagnóstico exhaustivo.

La frecuencia de incidentalomas en lesiones quísticas de páncreas varía entre 0,2% a 19% en 2 series radiológicas[8,10] y 24% en una serie de autopsias[3]. La prevalencia se incrementa con la edad y con la calidad de los métodos por imágenes. En pacientes mayores de 70 años la prevalencia acumulada es de 40% , mientras que la incidencia es de 44,7% cuando se utiliza RNM con secuen-

cia optimizada 3D Turbo Spin eco[6]. El diámetro promedio de los quistes incidentales es de 7 mm, con rangos variables entre pocos milímetros a varios centímetros.

Ante un hallazgo incidental en el páncreas, el primer objetivo es determinar si la lesión es sólida, quística o mixta. La identificación de una lesión sólida, en cualquier parte del páncreas, debe hacer sospechar un proceso maligno. En el trabajo de Sachs[9] se estudiaron 110 pacientes con hallazgos incidentales en páncreas. De estas, 53 (48%) eran sólidas y 57 (52%) eran quísticas. En la Tabla 1 se muestra la diferencia entre las lesiones sólidas y quísticas.

Las lesiones malignas o premalignas en los incidentalomas sólidos pancreáticos representan el 87% de los casos, mientras que en los incidentalomas quísticos la frecuencia de malignidad fue de 42%. Las dos lesiones solidas más frecuentes que se presentan como incidentalomas son el adenocarcinoma ductal y el tumor neuroendócrino. Dada la alta probabilidad de ser maligno o premaligno, todas las lesiones incidentales sólidas deben ser resecadas. Sin embargo, lo mismo no puede decirse de las lesiones quísticas. La proporción de lesiones premalignas o malignas en lesiones quísticas es menor y casi el 50% de las lesiones son benignas.

Cualquier neoplasia quística de páncreas puede presentarse como un hallazgo incidental. Los tipos de neoplasia quística más frecuentemente halladas como incidentalomas son la NIPM, los serosos y los mucinosos. La estrategia diagnóstica en el caso de los incidentalomas no difiere de la de los quistes en general. En primer lugar, se debe determinar si existen datos clínicos, epidemiológicos o radiológicos característicos para arribar a un diagnóstico específico de tipo de quiste. Los quistes sin datos típicos para el diagnóstico específico, serán considerados y tratados como quistes indeterminados.

Cuando se los analiza como grupos, los incidentalomas quísticos tienen menor frecuencia de formas malignas que los quistes sintomáticos. En el trabajo de Ferrone[5], de la experiencia del Massachusetts General Hospital (MGH) sobre 401 pacientes con quistes de páncreas, 284 (71%) eran quistes incidentales y 117 (27%) eran quistes sintomáticos. No hubo diferencias en ninguna característica morfológica (tamaño, localización, etc.) entre los quistes incidentales y sintomáticos. El tamaño promedio de los quistes sintomáticos fue de 31 ± 26 mm y de los incidentales 27 ± 22 mm. Si existió diferencia en la proporción de quistes resecados y en la proporción de invasivos. En los quistes incidentales se resecaron el 50% (142 de 284) de los casos, mientras que en los sintomáticos se resecaron 85% (100 de 117). El porcentaje de malignidad fue significativamente superior en los sintomáticos que en los incidentales (20% vs 5%, $p < 0,05$). Es importante considerar que si bien la incidencia de malignidad en incidentalomas es baja; la ausencia de síntomas, no excluye el diagnóstico de malignidad. Por ejemplo, en algunas series aproximadamente el 20 a 30% de las NIPM Tipo 1 malignas fueron hallazgos incidentales. En la tabla 2 se analizan las características de los quistes incidentales en dos periodos de tiempo.

La comparación entre los dos períodos, muestra que en la actualidad los quistes incidentales

Tabla 1: Riesgo de malignidad según la naturaleza sólida o quística del incidentaloma

	Sólidas (53)	Quísticas (57)
Malignidad	22 (42%)	6 (11%)
Premaligno	24 (45%)	18 (31%)
Benigno	7 (13%)	33 (58%)

Tabla 2: Quistes incidentales en dos períodos de tiempo

Quistes incidentales en el MGH	1997 – 2002 (78)	2004 – 2007 (284)	p
Frecuencia de quistes incidentals	36%	71%	< 0,05
Tamaño promedio	3,3 cm	2,7 cm	NS
Resección	80%	50%	< 0,05
Prevalencia malignidad (in situ-invasor)	17%	7%	< 0,05

Tabla 3: Manejo de los quistes incidentales en series con más de 50 pacientes

Autor	Año	N	Resección primaria	Malignidad en resección primaria	Tratamiento conservador	Resección secundaria	Malignidad en resección secundaria
Correa Gallego[1]	2010	330	136 (41%)	14 (10,2%)	194 (58%)	23 (11,8%)	2 /194(1%)
Das	2008	150	-	-	150	26 (17%)	0/150
Lee[8]	2007	254	72 (28%)	11 (15,3%)	182 (71,6%)	20 (11%)	2/182 (1%)
Lahav[7]	2007	112	14 (12%)	4 (28,5%)	90 (80,3%)	1 (1,1%)	1/90 (1%)
Fernández del C.[4]	2003	78	78 (100%)	14 (17,9%)	-	-	-

son más pequeños, más frecuentes, se resecan menos y tienen menor proporción de malignidad. La menor prevalencia de malignidad podría explicarse por el mayor número de casos detectados. La mayoría de las series muestran a la NIPM Tipo 2 como el quiste incidental más frecuente, la mayoría son pequeños, no tienen cáncer invasor y tienen bajo potencial de transformación maligna.

En relación al tratamiento, existe lo que denominamos resección primaria, es decir indicación quirúrgica inicial en base al tipo de quiste o al riesgo de malignidad, los quistes que no requieren tratamiento inicial, son tratados en forma conservadora. Durante el tratamiento conservador, se puede realizar lo que denominamos resección secundaria, que consiste en la resección cuando en el seguimiento aparecen síntomas o existen cambios en el quiste que sugieren malignidad. En la tabla 3 se detallan las series más importantes de quistes incidentales y su tratamiento. Como es de esperar, el porcentaje de malignidad en la resección primaria es mayor que en la resección secundaria.

Referencias bibliográficas

1. Correa-Gallego C, Ferrone CR, Thayer SP, et al. Incidental pancreatic cysts: do we really know what we are watching? Pancreatology 2010; 10: 144-50.
2. Das A, Wells CD, Nguyen CC. Incidental cystic neoplasms of pancreas: what is the optimal interval of imaging surveillance? Am J Gastroenterol 2008; 103: 1657-62.
3. Edirimanne S, Connor SJ. Incidental pancreatic cystic lesions. World J Surg 2008; 32: 2028-37.
4. Fernández-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, et al. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. Arch Surg 2003; 138: 427-3; discussion 33-4.
5. Ferrone CR, Correa-Gallego C, Warshaw AL, et al. Current trends in pancreatic cystic neoplasms.Arch Surg 2009; 144: 448-54.
6. Girometti R, Intini S, Brondani G, et al. Incidental pancreatic cysts on 3D turbo spin echo magnetic resonance cholangiopancreatography: prevalence and relation with clinical and imaging features. Abdom Imaging 2011; 36: 196-205.
7. Lahav M, Maor Y, Avidan B, et al. Nonsurgical management of asymptomatic incidental pancreatic cysts. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 813-7.
8. Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, et al. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. Am J Gastroenterol 2010; 105: 2079-84.
9. Sachs T, Pratt WB, Callery MP, et al. The incidental asymptomatic pancreatic lesion: nuisance or threat? J Gastrointest Surg 2009; 13: 405-15.
10. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, et al. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. Radiology 2002; 223: 547-53.

Estrategia diagnóstica general

En la práctica clínica el término “lesión quística” del páncreas no es una definición patológica sino radiológica. Se denomina lesión quística de páncreas a una estructura, por lo general redondeada, con aspecto de contenido líquido en los métodos por imágenes convencionales. A diferencia de los quistes hepáticos y renales, que son frecuentemente desestimados debido a su naturaleza benigna, las lesiones quísticas del páncreas incluyen un amplio espectro de lesiones, algunas de las cuales poseen grados variables de potencial maligno. Aun cuando son hallazgos incidentales, las lesiones quísticas del páncreas pueden representar lesiones malignas o premalignas y por lo tanto, todas las lesiones detectadas requieren una evaluación diagnóstica exhaustiva. El cono-

cimiento de las características epidemiológicas, clínicas y radiológicas típicas de cada una de las lesiones quísticas es la clave para poder llegar al diagnóstico específico de tipo de lesión quística. En este capítulo se describirá las características radiológicas claves para el diagnóstico de tipo de lesión quística.

Diagnóstico no invasivo

Métodos por imágenes convencionales

Las imágenes juegan un rol crucial en la detección y caracterización de los quistes de páncreas. Los métodos por imágenes más utilizados son la ecografía, la Tomografía axial computada (TAC) y la Resonancia Nuclear Magnética (RNM).

Estos métodos diagnósticos son complementarios y en general, para evaluar adecuadamente una lesión quística se necesitan los tres métodos diagnósticos (Figura 1). Hay que tener en cuenta que la probabilidad de caracterizar adecuadamente las lesiones quísticas del páncreas aumenta en forma significativa de acuerdo con la calidad de las imágenes. La exactitud del diagnóstico no invasivo en el diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas es muy variable, y en distintas publicaciones oscila entre 20 a 90%[12]. Los diferentes criterios diagnósticos, los equipos utilizados y la proporción de quistes con características radiológicas típicas podrían explicar la diferencia. Los estudios con mejores equipos y proporción mayor de quistes típicos, tienen lógicamente una exactitud mayor También, la exactitud difiere según el objetivo del

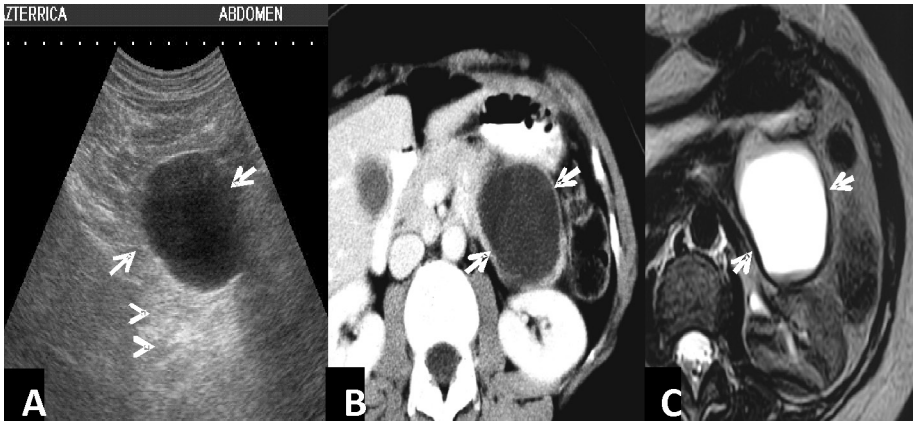

FIGURA 1

Aspectos radiológicos típicos en un quiste de páncreas. A: Ecografía que muestra imagen redondeada hipoecogénica (flechas) con refuerzo posterior (cabezas de flechas). B: TAC que muestra imagen hipodensa (flechas) y C: RNM que muestra imagen hiperintensa en T2 (flechas)

Tabla 1: Datos que se deben investigar en la evaluación radiológica de una lesión quística de páncreas

Localización (cabeza, cuerpo y cola)	Relación con los grandes vasos mesentéricos
Tamaño (máximo diámetro axial)	Comunicación con el conducto pancreático
Grosor de la pared (máximo en mm.)	Intensidad de la señal RNM en el liquido del quiste
Loculaciones	Presencia de atrofia pancreática
Número de lóculos	Diámetro del conducto pancreático principal
Grosor de los septos (máximo en mm.)	Diámetro de la vía biliar
Tamaño de los lóculos (máximo y promedio)	Signos de pancreatitis aguda
Presencia de nódulos sólidos y su diámetro	Calcificaciones pancreáticas (afuera del quiste)
Cicatriz central	Linfadenopatia loco-regional
Calcificación (central o periférica)	Metástasis en hígado o peritoneo

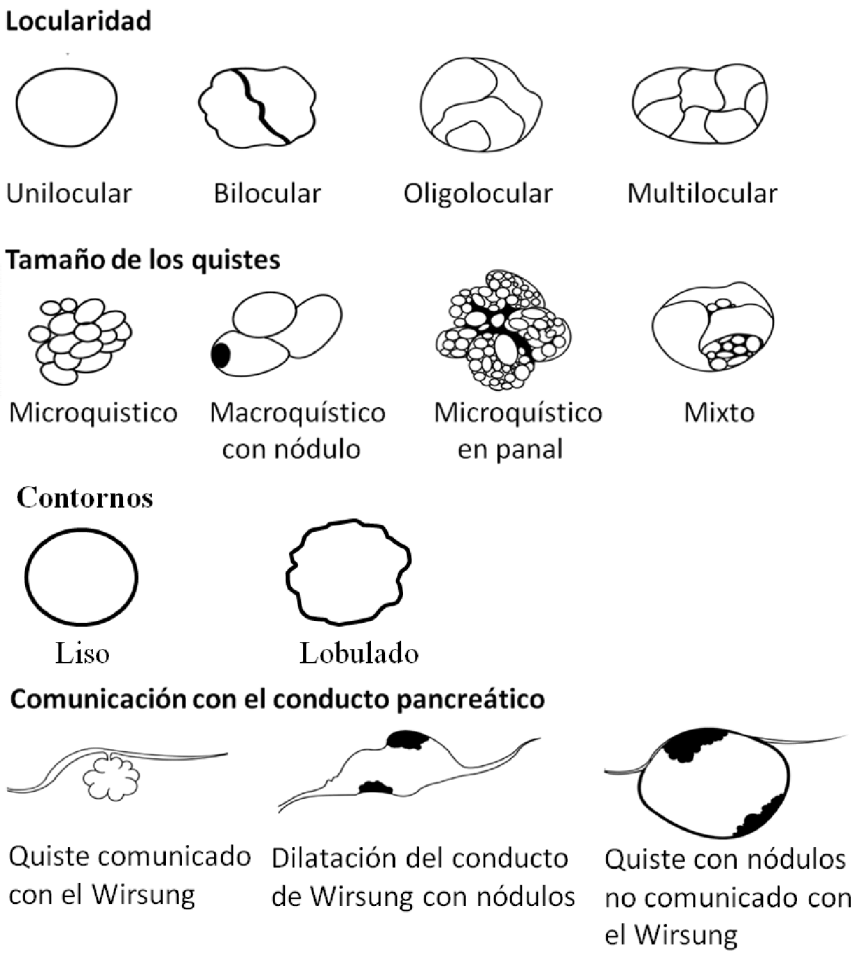

FIGURA 2
Aspectos morfológicos principales en la evaluación de las lesiones quísticas de páncreas

estudio, el diagnóstico de benignidad o malignidad del quiste, por ejemplo, tiene mayor exactitud que la determinación del tipo de quiste.

Morfología radiológica de las lesiones quísticas: En la Tabla 1 se detallan los hallazgos morfológicos que deben ser investigados durante la evaluación radiológica de una lesión quística de páncreas.

Los aspectos morfológicos más importantes que ayudan en la identificación del tipo especifico de lesión quística mediante la radiología convencional son: locularidad, tamaño de los quistes, contornos, comunicación con el conducto pancreático y presencia de elementos sólidos en su interior (Figura 2). En relación a la locularidad son clasificados de acuerdo al número de compartimientos formado por los septos internos (partición o membrana que separa completamente la cavidad quística) en uniloculares, biloculares, oligoloculares o multiloculares. Los uniloculares no tienen septos internos, los biloculares tienen un solo septo, los oligoloculares tienen entre 2 y 6 compartimientos o lóculos y los multiloculados tienen más de 6 lóculos. Por ejemplo, un seudoquiste es usualmente unilocular sin septos. Según el tamaño de los quistes o lóculos que componen la estructura quística se denominan macro o microquísticos. Estos términos se aplican a estructuras quísticas, por lo general multiloculares, independientemente del tamaño total del quiste. Cuando el tamaño de cada uno de los quistes o lóculo que componen la estructura quística supera los 2 cm se denominan macroquísticos. Por el contrario, cuando el tamaño de los quistes internos no supera los 2 cm se denominan microquístico. En relación al contorno, se clasifican en lisos o lobulados.

El número total de quistes, el tamaño de cada quiste individual y el contorno son los criterios más

importantes para diferenciar serosos de mucinosos. Los serosos son usualmente multiloculados y microquísticos. El hallazgo de apariencia tipo panal de abeja es casi patognomónico del seroso. Sin embargo, existen variantes del serosos que son macro y oligoquísticos y esto crea dificultad en el diagnóstico diferencial con los mucinosos que muestra características similares. Los mucinosos consisten en quiste unilocular o multilocular con un contorno suave o liso formado por una capsula fibrosa. La presencia de un contorno lobulado en quistes unilocular o multilocular es sugestivo de seroso (Figura 3). La comunicación con el conducto pancreático es un hallazgo sugestivo tanto de seudoquiste como de NIPM y es raramente encontrado en mucinosos o serosos. Una lesión quística multilocular en racimo de uva mostrando comunicación con el conducto pancreático hace diagnóstico de NIPM tipo 2.

El tipo y localización de la calcificación también ayuda en el diagnóstico. Calcificación periférica en anillo, aunque no es frecuente, es un hallazgo sugestivo de mucinoso o solido papilar y es usado para diferenciarlo de los serosos que tienen calcificación central (Figura 4). La presencia de septos gruesos, nódulos murales o masas solidas en el interior del quiste son altamente sugestivo de degeneración maligna (Figura 5).

Aunque existe considerable superposición en los hallazgos radiológicos y en los datos epidemiológicos entre las diferentes neoplasias quísticas, determinadas características radiológicas, como las mencionadas anteriormente y algunos datos clínicos y epidemiológicas permiten el diagnóstico especifico en un número importante de pacientes.

En las tablas 2 a 6 se detallan los diagnósticos más probables según la combinación de datos radiológicos, clínicos y epidemiológicos.

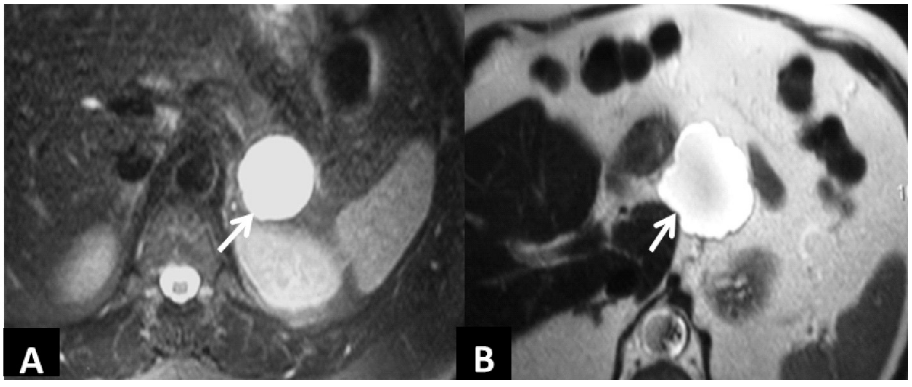

FIGURA 3
RNM que muestra los contornos de un quiste mucinoso y un seroso. A: Quiste mucinoso con contornos redondeados y lisos. B: Quiste seroso con contornos lobulados.

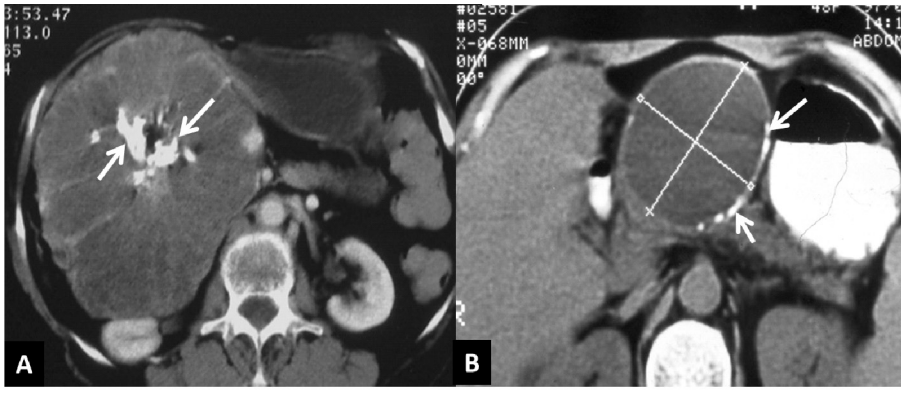

FIGURA 4
Calcificaciones de acuerdo al tipo de quiste. A: Cistoadenoma seroso que muestra calcificación central estrellada. B: Cistoadenoma mucinoso que muestra calcificación periférica en forma de cascara de huevo.

Diagnóstico invasivo

La historia clínica del paciente, el examen físico, la epidemiología, y los métodos diagnósticos no invasivos pueden determinar el subtipo histológico en aproximadamente 60 a 70% de los pacientes con lesiones quísticas. En el resto de los pacientes, generalmente con quistes pequeños menores de 3cm sin datos claves para su determinación específica, se puede avanzar en el diagnóstico con métodos invasivos. La colangiografia endoscópica retrograda (CPRE) y la ecografía endoscópica (EE) son los procedimientos diagnósticos invasivos más utilizados. La CPRE utilizada durante mucho tiempo para demostrar la comunicación del quiste con el conducto pancreático fue reemplazada por la RNM que brinda mejor información y es no invasiva.

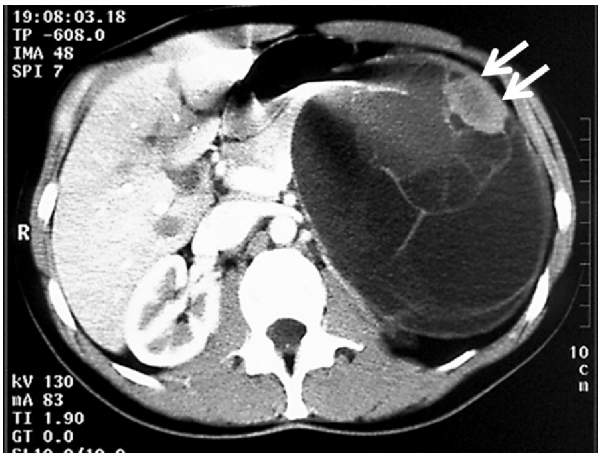

FIGURA 5
TAC que muestra quiste macroquístico, multilocular compatible con neoplasia quística mucinosa, con imagen hiperdensa (flechas) que corresponde a nódulo parietal

Ecografía endoscópica

La ecografía endoscópica denominada ecoendoscopia (EE) utiliza transductores de alta frecuencia incorporado a la punta de un endoscopio. Esto permite un contacto directo entre el parénquima pancreático y el transductor. La EE ofrece excelente imágenes del parénquima pancreático, de los conductos pancreáticos y del interior de las lesiones quísticas identificando especialmente septos, nódulos murales e irregularidades parietales. Algunas publicaciones iniciales entusiastas reportaron una exactitud diagnostica del 70 al 90% de la EE para el diagnóstico específico de lesión quística.

Tabla 2: Diagnóstico probable en quistes uniloculares

Características radiológicas, clínicas y epidemiol{ogicas			Diagnóstico probable
UNILOCULAR	Pared gruesa Contornos lisos Calcificación periférica tipo cascara de huevo	Mujeres jóvenes Cuerpo y cola de páncreas	**MUCINOSO**
	Contornos lobulados Pared fina sin intensificación del contraste	Cabeza de páncreas	**SEROSOS**
	Con elementos sólidos adheridos a la pared o flotando (necrosis)	Antecedentes de pancreatitis aguda	**SEUDOQUISTE DE PANC AGUDA**
	Pared fina	Dilatación irregular del conducto pancreático Atrofia pancreática Calcificaciones en el conducto o parénquima y no en la pared del quiste	**SEUDOQUISTE DE PANCEATITIS CRÓNICA**
	Comunicado con el wirsung	Cabeza o proceso uncinado Hombre	**NIPM Tipo 2**
	Con masa sólida en el parénquima pancreático adyacente	Sin septos o loculaciones Pared fina	**QUISTE DE RETENCIÓN**
	Pared con realce intenso en el tiempo arterial de la TAC con contraste		**NEUROENDOCRINO QUISTICO**

Tabla 3: Diagnóstico probable en quistes multiloculares

Características radiológicas, clínicas y epidemiológicas				Diagnóstico probable
MULTILOCULAR **(más de 6 quistes)**	Microquístico (menos de 2 cm cada quiste)	Cicatriz central con o sin calcificación Lobulaciones externas Macroquistes en la periferia Intensificación con contraste del septo y la pared Forma en panal de abeja	Quistes dentro de los quistes (tipo panal de abejas)	**SEROSO**
		Hombres Cabeza y proceso uncinado	Quistes al lado de quistes (tipo racimo de uva)	**NIPM Tipo 2**

Tabla 4: Diagnóstico probable en macroquístes

Características radiológicas, clínicas y epidemiológicas				Diagnóstico probable
Macroquiste **(lóculos con 2 cm o mas)**	**Uni o Multilocular**	Pared gruesa Calcificación cascara de huevo	Mujer joven Cuerpo y cola	**MUCINOSO**
		Contorno lobulado		**SEROSO**
		Septos con 2 o tres macroquistes		
		Pared fina	Hombres Cabeza de páncreas o gancho	**NIPM TIPO 2**
		Multiples en forma difusa	Sin comunicación con el wirsug	**SEROSOS EN VON HIPPEL LINDAU**

Tabla 5: Diagnóstico probable en quistes con elementos sólidos

Características radiológicas, clínicas y epidemiológicas			Diagnóstico probable
Quistes con elementos sólidos en su interior	Señal hiperintensa en RNM T1 por los productos hemáticos Tumores grandes	Mujeres Jóvenes	**NSSP**
	Áreas sólidas en quistes con pared gruesa	Mujeres Jovenes	**Cistoadenocarcinoma mucinoso**
		Hombres Cabeza de páncreas	**Carcinoma NIPM Tipo 2**
		Síndrome de impregnación	**Carcinoma ductal quístico**

Estos trabajos preliminares, sin embargo, se realizaban en lesiones quísticas típicas, sin dificultad diagnósticas en los métodos convencionales o se focalizaban en diferenciar lesiones claramente malignas de benignas. Cuando se investiga la EE en lesiones en las cuales existe dificultad diagnóstica en los métodos por imágenes convencionales o lesiones pequeñas, es decir el escenario clínico habitual, la exactitud de la EE para determinar el tipo de quiste es baja, por lo general alrededor del 50%. En uno de los estudios más importante, Brugge[4] investigó la exactitud diagnostica de la

Tabla 6: Diagnóstico probable en quistes con dilatación de los conductos			
Características radiológicas, clínicas y epidemiológicas			**Diagnóstico probable**
Dilatación de los conductos pancreáticos	Principal	Difuso o segmentario Moco saliendo de la papila en endoscopía	**NIPM Tipo 1**
	Secundarios	Cabeza y gancho Hombre Comunicado con el Wirsung Wirsung de díametro normal	**NIPM Tipo 2**

EE para diferenciar entre lesiones mucinosas y no mucinosas. La sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica del análisis morfológico del quiste por EE para el diagnóstico diferencial entre lesiones mucinosas de no mucinosas fue de 56%, 45% y 51% respectivamente. Otros estudios tuvieron resultados similares. Tampoco tienen buena exactitud para diferenciar lesiones benignas de malignas[2]

La razón de la baja exactitud diagnostica de la EE, a pesar de su excelente visualización de la estructura del quiste, probablemente ocurra por la considerable superposición de hallazgos morfológicos entre los diferentes tipos de lesiones quísticas. Por ejemplo, la presencia de septos y nódulos murales en una lesión fue observado no sólo en lesiones mucinosas sino también en serosas y tanto en lesiones benignas como en malignas. Esto sugiere una limitación inherente de los hallazgos morfológicos por EE para arribar a un diagnostico específico. Además, al ser un método muy operador dependiente, tiene la desventaja de la subjetividad en la interpretación. Un estudio evaluando el grado de acuerdo entre expertos en EE para el diagnóstico de quistes neoplásicos vs no neoplásicos y de tipo específico de quiste encontró un pobre acuerdo interobservador para el diagnóstico de seroso (kappa=0,46) y para evaluar la presencia o ausencia de elementos sólidos (kappa=0,43)[1] .

En los últimos años, la mejoría en los métodos por imágenes convencionales, especialmente la RNM, permitió obtener excelente caracterización de la estructura interna del quiste, similar a la EE. En un estudio reciente de Kim[9], encontró que la EE y la RNM tuvieron similar exactitud diagnóstica para caracterizar la estructura interna del quiste.

Punción con aguja fina mediante ecografía endoscópica (EE-PAF)

Dado que los resultados de las imágenes por EE no son completamente satisfactorios en distinguir las diferentes lesiones quísticas ni en estimar su potencial maligno, se puede avanzar en el diagnóstico mediante el análisis del líquido del quiste obtenido por punción con aguja fina por EE (EE-PAF). En el líquido del quiste se realiza citología y análisis químico y molecular.

Citología del líquido del quiste: La identificación de células columnares con tinción positiva para mucina hace el diagnóstico de mucinoso, mientras que las células cuboideas con tinción positiva para glicogeno hacen el diagnóstico de seroso. El análisis de la arquitectura celular también puede servir para detectar la presencia de malignidad en el quiste. Cuando el resultado es positivo, para tipo de quiste o malignidad, la exactitud diagnóstica es muy alta (90%). Sin embargo, obtener suficientes células para el diagnóstico citológico habitualmente es difícil, debido al volumen limitado de las lesiones y la poca celularidad del líquido del quiste aspirado. Esto limita la sensibilidad del método a menos del 50%. En un estudio reciente de Ferrone[5], la exactitud diagnostica de la citología por EE fue decepcionante, la mayoría de las lesiones malignas no fueron detectas (11 de 17) y además hubo 4 falsos positivos de cáncer. Para complementar la capacidad diagnóstica de la citología, se realiza el análisis del líquido del quiste para amilasa y marcadores tumorales

Análisis químico del líquido del quiste: El análisis químico del líquido del quiste ha ido evolucionando desde una evaluación inicial experimental con una larga lista de antígeno cancerígeno,

incluyendo CEA, CA 72-4, CA 125, CA 19-9 y CA 15-3 hasta CEA solamente. Hasta la fecha, el marcador tumoral en el líquido del quiste con mayor exactitud para distinguir entre quistes no mucinoso de mucinoso es el CEA. El nivel de CEA es bajo y no detectable en seroso, mientras que esta elevado en lesiones mucinosas (NQM y NIPM). Un CEA por debajo de 5 ng/ml ofrece una sensibilidad de 50 a 100% y una especificidad de 77 a 95% para el diagnóstico de seroso. En el estudio Cooperativo de Quistes de Páncreas[4] se estudiaron 341 pacientes con EE-PAF, de estas se resecaron 112 lesiones (68 mucinosos, 7 serosos, 27 seudoquistes, 5 tumores neuroendócrino y 5 otros). El análisis ROC de los marcadores tumorales demostró que el CEA en el líquido (nivel de corte optimo: 192 ng/ml) tuvo la mayor área bajo la curva (0,799) para diferenciar mucinosos de no mucinosos. La exactitud del CEA (88 de 11, 79%) fue significativamente mayor que la exactitud de la morfología por EE (57 de 112, 51%) o citología (64 de 109, 59%) para diferenciar mucinosos de no mucinosos. No hubo combinación de test que proveyera mayor exactitud que el CEA sólo en el líquido. Hay que considerar, sin embargo, que con una sensibilidad del 75%, aproximadamente el 25% de las lesiones mucinosos podrían potencialmente no ser diagnosticada. En la mayoría de los trabajos, existe considerable superposición en los niveles de CEA en el liquido entre quistes benignos y malignos y por lo tanto no es un marcador útil puede diferenciar lesiones benignas de malignas.

La punción por EE y análisis del CEA en el líquido del quiste tiene una serie de inconvenientes que es importante considerar. En primer lugar no está suficientemente validado. La medición del CEA en el líquido del quiste no ha sido aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) y por lo tanto representa un aplicación “no oficial” en esta situación. Además, no existen reactivos para CEA en líquido de páncreas disponible comercialmente en la práctica clínica. Los datos y nivel de cortes publicados deben ser analizados con precaución ya que no se reporta precisión, estabilidad y exactitud en cada tipo de quiste. El manejo del líquido del quiste enviado al análisis del CEA tampoco esta estandarizado, algunos reciben líquido no diluidos y otros diluidos o colocados en fijadores. Esto puede alterar significativamente el resultado del CEA en el líquido. En segundo lugar, todavía no se estableció un nivel de corte confiable para el diagnóstico. El nivel de corte aplicado por los diferentes autores varia significativamente, por ejemplo Brugge estableció el nivel de corte optimo en 192 ng/ml, mientras que para Hammel[6] fue de 400 ng/ml y para van der Waaij[11] de 800 ng/ml. Con todos los niveles de cortes mencionados, si se incrementa el nivel, se eleva la especificidad pero al costo de bajar la sensibilidad.

La determinación de amilasa en el líquido puede contribuir al diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas. Los quistes comunicados con el conducto pancreático, como por ejemplo seudoquiste y NIPM, tienen valores de amilasa elevados. Lo contrario, sin embargo, no siempre se cumple. Quistes como los serosos, mucinosos o NSPP que a priori no tienen comunicación con el Wirsung, pueden tener amilasa elevada. En el trabajo del MGH se encontró amilasa elevada en 11 de 16 mucinosos.

La punción con aguja fina por EE es un método invasivo, y aunque es infrecuente, puede tener complicaciones. La complicación general del método esta alrededor del 2%. Las complicaciones más frecuentes son la pancreatitis aguda, la hemorragia intraquística y la infección. La pancreatitis aguda en general es leve, mientras que la hemorragia intraquísitca puede ocurrir más frecuentemente de lo que se reporta y su principal manifestación es el dolor abdominal transitorio. La probabilidad de infección es baja, sin embargo, la mayoría de los centros administran antibióticos profilácticos previos y durante 3 días posteriores al procedimiento.

Las guías de la Sociedad Americana de Endoscopía Gastroenterológica[8] publicadas en el 2005 pueden servir como conclusión sobre la utilidad de la EE en la evaluación de lesiones quísticas del páncreas: 1) Los hallazgos morfológicos de la EE no tienen suficiente exactitud para diagnosticar definitivamente el tipo de lesión quística o su potencial maligno; 2) Aunque el análisis citológico no tiene sensibilidad, tiene alta especificidad para neoplasias quísticas mucinosas y malignidad; 3) La medición de amilasa y CEA, puede ofrecer utilidad clínica acerca de la naturaleza del quiste. Sin embargo, no provee un diagnostico definitivo o determina con certeza la malignidad de la lesión; 4) Aunque la EE-PAF, en general es segura, lleva un 2 a 3% de complicaciones.

Nosotros recomendamos la EE con análisis del líquido siempre y cuando pueda cambiar la

estrategia basada en el diagnóstico no invasivo. Los pacientes en los cuales tienen indicación quirúrgica por el diagnóstico no invasivo o la clínica, no requieren investigación adicional con EE. El análisis del líquido del quiste por EE puede estar indicado en ciertas situaciones potencialmente dificultosas, como la presencia de quistes asintomáticos en cabeza de páncreas que requieren duodenopancreatectomía cefálica o pacientes añosos o con alto riesgo quirúrgico. En estos pacientes la información del análisis del líquido del quiste puede reforzar la indicación quirúrgica o indicar observación.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial entre las neoplasias quísticas entre si se detallan en la tabla general adjunta al relato. Describiremos a continuación el diagnóstico diferencial de las neoplasias quísticas con los seudoquistes y con otras patologías pancreáticas y peripancreáticas que simulan una neoplasia quística

*Diagnóstico diferencial entre seudoquiste y neoplasia quística***:** Uno de los riesgos más importante en el manejo de los pacientes con neoplasias quísticas es la posibilidad de confundir un seudoquiste con una neoplasia quística. En el pasado, esto ocurría con una frecuencia de 37 a 57%, pero con los nuevos métodos por imágenes y el mayor conocimiento de las neoplasias quísticas, esta cifra descendió considerablemente y en el presente es menor del 10%. Debido a la superposición del aspecto radiológico de los seudoquistes con las neoplasias quísticas, en general, los métodos diagnósticos convencionales por sí sólo no son suficientes para el diagnóstico diferencial. Para esto, hay que tener en cuenta los posibles escenarios clínicos en los cuales se desarrollan los seudoquistes. Los mismos se pueden desarrollar después de un ataque identificable de pancreatitis aguda, después de un ataque agudo de un paciente con pancreatitis crónica o en pacientes sin historia clínica previa clara de pancreatitis. En pacientes con ataque de pancreatitis aguda conocido, la observación de cambios inflmatorios peripancreáticos en la TAC inicial y una colección liquida peripancreática en evolución, con el desarrollo final de un seudoquiste son datos suficientes para el diagnóstico. Hay que tener en cuenta que algunas neoplasias quísticas, como las NIPM y menos frecuentemente la NQM, pueden presentarse o tener el antecedente de pancreatitis aguda. En el caso de las NIPM, la dilatación del conducto pancreático o los quistes en formas de racimo de uva comunicados con el conducto pancreático, establecen fácilmente el diagnóstico diferencial con los seudoquistes. En el caso de las NQM, dada la similitud en el aspecto radiológico, el diagnostico diferencial es mas difícil. Un elemento clave en el diagnóstico diferencial es la presencia inicial del quiste cuando se realiza el diagnóstico de pancreatitis aguda, este hecho prácticamente descarta un seudoquiste que necesita más tiempo para su formación.

En pacientes con seudoquistes secundarios a pancreatitis crónica, el antecedente epidemiológico de alcoholismo y signos radiológicos de pancreatitis crónica, como calcificaciones parenquimatosas o litiasis intraductal, dilatación ductal o atrofia pancrática ayudan al diagnóstico. Sin embargo, en pacientes sin datos epidemiológicos claros, ni signos radiológicos de pancreatitis crónica el diagnostico diferencial es más difícil. En estos pacientes el análisis del líquido para la determinación de marcadores y amilasa puede ayudar al diagnóstico diferencial.

En nuestra experiencia resecamos 7 neoplasias quísticas tratadas erróneamente como seudoquistes en otras instituciones. Se realizaron 6 pancreatectomias izquierda y una duodenopancreatectomía. Tres pacientes necesitaron resección de órganos adyacentes, en uno gastrectomía total, en otro colectomía izquierda y en el restante resección intestinal. La anatomía patológica fueron 3 cistoadenomas mucinosos, 3 NSSP y un cistoadenocarcinoma mucinoso[10].

Diagnóstico diferencial con patologías extrapancreáticas: Existen varias patologías extrapancreáticas que por su localización y característica radiológica simulan un quiste de páncreas. La mayoría de las mismas se pueden diagnosticar en forma correcta mediante un adecuado examen clínico y radiológico. Las patologías extrapancreáticas mas frecuentes que simulan un quiste de páncreas son; *Quistes de colédoco distal*: La ecografía en corte longuitudinal y la colangioresonancia muestran la continuidad con la vía biliar; *Aneurisma de la arteria esplénica*: el ecodoppler y la TAC con contraste muestra su naturaleza vascular; *Quistes retroperitoneales*: la relación posterior con la vena esplénica en general ayuda a su

Tabla 7: Diagnóstico diferencial entre NIPM y PanIN

	NIPM	PanIN
Lesión visible radiológica y macroscópicamente	Si (> 10 mm)	No (< 10 mm)
Mucina visible macroscópicamente	Si	No
Papilas bien formadas	Si	No
Carcinoma coloide asociada	Si	No
Expresión de MUC 2	Si/No	No
Mutación SMAD4-DPC4	Raro	30%

diagnóstico; *Quistes renales izquierdos gigantes*: la perdida de relación en quistes grandes puede simular un quiste de cuerpo y cola de páncreas, el diagnóstico diferencial en algunos casos es muy difícil; *Quistes paraduodenales*: se observan en la pancreatitis del surco, la reacción inflamatoria periquística, el engrosamiento de la pared duodenal y los antecedentes de alcoholismo ayudan al diagnóstico; *Quiste enterógeno*: representa una duplicación segmentaria del tracto intestinal, son usualmente encontrados en la pared duodenal, son raros y ocurren en chicos. Se diagnostican por endoscopia o seriada gastroduodenal.

Diagnóstico diferencial con patologías pancreáticas: El tumor neuroendocrino con sus variantes sólidas y quística, es el tumor que con más frecuencia puede simular una neoplasia quística de páncreas. La clave para el diagnóstico de tumor neuroendócrino es la demostración de una fuerte intensificación con contraste en la fase arterial de los elementos sólidos.

El pancreatoblastoma es otro tumor pancreático que en pacientes jóvenes se puede confundir con una NSSP. En la TAC o RNM, el realce con contraste en forma temprana y persistente en la periferia, con intensidad mayor que el parénquima normal y la ausencia de imágenes compatible con productos hemáticos ayudan al diagnóstico de pancreatoblastoma. Histológicamente muestra nidos de células poligonales con áreas de diferenciación acinar, en adición al característico corpúsculo escamoideo, separados por un estroma hipercelular. En la inmunohistoquímica expresa marcadores de diferenciación acinar (tripsina, quimiotripsina y lipasa) y marcadores de diferenciación endócrina (cromogranina, sinaptofisina).

La NIPM tipo 1 también se debe diferenciar de la pancreatitis crónica. Ambas resultan en conductos dilatados y atrofia glandular. No es infrecunente que pacientes con NIPM Tipo 1 sean diagnosticados en forma errónea como pancreatitis crónica. Las calcificaciones intraductales sugieren una pancreatitis crónica, mientras que la nodularidad mural y protrusión de la papila en el duodeno con salida de moco hacen diagnóstico de NIPM. Los pacientes con NIPM son típicamente 2 décadas mayores a los pacientes con pancreatitis crónica con etiología definida. Hallazgos en los métodos por imágenes de conductos dilatados o quistes en ausencia de cambios parenquimatosos típicos de pancreatitis crónica debe hacer sospechar NIPM.

En el pasado existía confusión en el sistema de clasificación y definición de la NIPM y del PanIN (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia). El PanIN es un conocido precursor del adenocarcinoma ductal de páncreas. Ambas entidades son intraductales, productoras de mucina y precursores de adenocarcinoma invasor. Durante un reunión reciente en el Johns Hopkins (18 agosto 2003) se establecieron nuevos criterios para definir NIPM y PanIN[7]. Las principales diferencian se detallan en la Tabla 7.

Estrategia diagnóstica inicial

El diagnóstico específico de lesión quística de páncreas se realiza mediante una combinación de datos epidemiológicos, clínicos y radiológicos. En primer lugar es importante el conocimiento de las características típicas de cada una de las lesiones quísticas. En segundo lugar, se debe realizar un adecuado examen clínico y evaluación radioló-

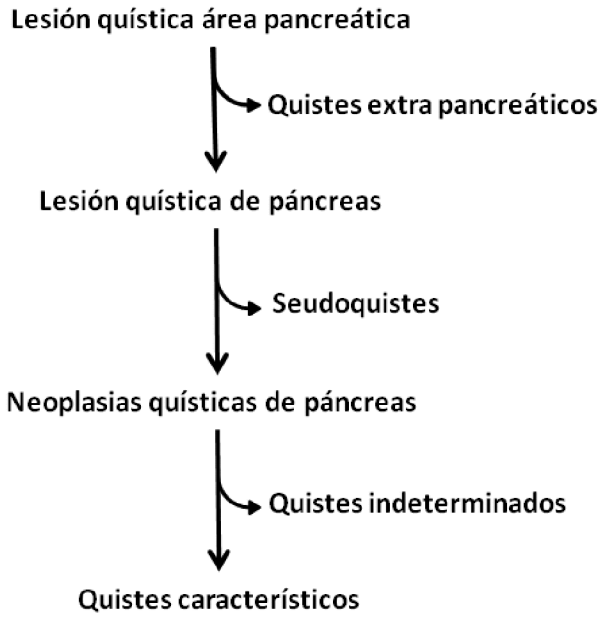

FIGURA 6
Flujo diagnóstico de una lesión quística en área pancreática

gica de las lesiones con métodos por imágenes convencionales de alta calidad. En general, se comienza con ecografía y TAC y en la mayoría de los casos se completa la evaluación con RNM. El primer objetivo es excluir los quistes extrapancreáticos. Una variedad de quistes no pancreáticos, como mesentéricos, adrenales, esplénicos, quistes de duplicación intestinal, pseudoaneurisma de la arteria hepática y quistes de colédoco distal pueden ser confundidos con lesiones quísticas del páncreas. Una correcta evaluación radiológica permite el diagnostico diferencial en la mayoría de los casos. El segundo objetivo es excluir el diagnóstico de seudoquiste en base fundamentalmente a los antecedentes clínicos. El tercer objetivo, mediante la combinación de datos clínicos, epidemiológicos y radiológicos es determinar el tipo de neoplasia quística. En aproximadamente 60 a 70% de los casos es posible llegar a una alta probabilidad diagnóstica de tipo específico de quiste. Es importante además de la evaluación radiológica del quiste, evaluar el parénquima adyacente al quiste para descartar quiste de retención por malignidad oculta. En el trabajo de Allen[3], varios adenocarcinomas pancreáticos se presentaron como quistes de retención y fueron tratados erróneamente en forma conservadora. Los quistes sin datos característicos para el diagnóstico lo denominamos “quistes indeterminados”. En este grupo se encuentran en general quistes pequeños sin ninguna característica clave para el diagnóstico no invasivo. En estos pacientes se puede optar por avanzar con el diagnostico invasivo mediante EE y PAF o considerar cirugía u observación directamente. En la Figura 6 se detalla el flujo diagnóstico de una lesión quística en área pancreática.

Referencias bibliográficas

1. Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, et al. Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. Gastrointest Endosc 2003; 58: 59-64.
2. Ahmad NA, Kochman ML, Lewis JD, et al. Can EUS alone differentiate between malignant and benign cystic lesions of the pancreas? Am J Gastroenterol 2001; 96: 3295-300.
3. Allen PJ, D’Angelica M, Gonen M, et al. A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients. Ann Surg 2006; 244: 572-82.
4. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. Gastroenterology 2004; 126: 1330-6.
5. Ferrone CR, Correa-Gallego C, Warshaw AL, et al. Current trends in pancreatic cystic neoplasms. Arch Surg 2009; 144: 448-54.
6. Hammel P. Role of tumor markers in the diagnosis of cystic and intraductal neoplasms. Gastrointest Endosc Clin N Am 2002; 12: 791-801.
7. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. Am J Surg Pathol 2004; 28: 977-87.
8. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. Gastrointest Endosc 2005; 61: 363-70.
9. Kim YC, Choi JY, Chung YE, et al. Comparison of MRI and endoscopic ultrasound in the characterization of pancreatic cystic lesions. AJR Am J Roentgenol; 195: 947-52.
10. Kohan G, Oría A, Ocampo C, et al. Tumores quísticos de páncreas tratados por error como seudoquiste. Rev. Argent. Cirug 2008; 94: 21-4.
11. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. Gastrointest Endosc 2005; 62: 383-9.
12. Villavicencio R GC, Bonini C, Sánchez N, Staffieri R, Brasca A, Rolle A, Ferrer J. Tumores quísticos del páncreas: diagnóstico y tratamiento a propósito

de 24 casos: Tercer premio en el XIII Congreso Argentino de Radiología Rev. Argent. Radiol 1994; 58: 1-9.

Estrategia quirúrgica general

Indicaciones quirúrgicas

Existen dos abordajes terapéuticos para las neoplasias quísticas de páncreas. Uno consiste en la resección sistemática de todas las neoplasias quísticas pancreáticas y el otro es un abordaje más conservador, con una política de resección selectiva. La resección sistemática, muy utilizada en el pasado, argumentaba que dada la falta de exactitud en la determinación preoperatoria de lesiones benignas y malignas y el desconocimiento de la historia natural, era necesario resecar todas las neoplasias quísticas del páncreas. La principal ventaja de la conducta de resección sistemática es que existe la garantía que ninguna lesión maligna va a quedar sin tratamiento. Sin embargo, expone a muchos pacientes con lesiones benignas o de bajo grado de displasia al riesgo de una pancreatectomía sin beneficios conocidos.

En los últimos años, la mejoría en los métodos por imágenes y el mejor conocimiento de la historia natural de las neoplasias quísticas son las principales razones para un abordaje más selectivo. Este abordaje permite identificar un grupo importante de pacientes con lesiones benignas o premalignas que no se benefician con la cirugía, ya que el riesgo de la pancreatectomía es superior al riesgo de malignidad. Además, el uso masivo de los métodos por imágenes aumentó considerablemente el número de pacientes con lesiones quísticas incidentales, la mayoría benignas y en pacientes añosos que no requieren resección.

En la actualidad, la mayoría de los centros adoptan una conducta selectiva. Sin embargo, es importante entender que a pesar de las mejorías, todavía no existe ningún método con la suficiente exactitud diagnóstica para identificar todos los pacientes con lesiones malignas o con alto riesgo de transformación maligna. Es por eso que en algunos casos de neoplasias quísticas, el manejo se basa en probabilidades y no certezas; y por lo tanto, la principal desventaja de la conducta selectiva, aunque muy infrecuente, es observar una lesión maligna oculta. En la tabla 1 se detallan las indicaciones quirúrgicas de los quistes característicos e indeterminados

En la indicación quirúrgica también es importante considerar la decisión de los pacientes y nuevos factores predictivos, como antecedentes familiares de cáncer de páncreas. En algunos casos la decisión del paciente puede estar en contra de las recomendaciones, ya que no está dispuesto a someterse a la cirugía o no tiene la capacidad de vivir con la incertidumbre del diagnóstico. En relación a los antecedentes familiares, en la práctica diaria no es infrecuente que los pacientes decidan operarse por su antecedente familiares de cáncer de páncreas. Esta suposición se confirmó en estudios recientes en donde se demuestra que los antecedentes familiares de cáncer de páncreas constituye un factor de riesgo en el desarrollo de malignidad de un quiste de páncreas. Por último, el cirujano y el paciente deben saber que tanto la decisión de observar o resecar un quiste implica un riesgo. En la resección existe el riesgo de morbilidad y mortalidad de las pancreatectomías,

Tabla 1: Indicaciones quirúrgicas en las Neoplasias quísticas de páncreas

NEOPLASIAS QUÍSTICAS CARACTERÍSTICAS	
Neoplasia quística serosa	Síntomas. Tamaño mayor de 4 cm
Neoplasia quística mucinosa	Resección sistemática en todo paciente apto
NIPM Tipo 1	Resección sistemática en todo paciente apto
NIPM Tipo 2	Síntomas. Mayores de 3 cm. Nódulos murales. Masa sólida asociada. Dilatación del conducto pancreático.
Neoplasia sólida seudo papilar	Resección sistemática en todo paciente apto. Neoadyuvancia previa en irresecabilidad local
NEOPLASIAS QUÍSTICAS INDETERMINADAS	Síntomas. Alto riesgo malignidad (nódulos murales, masa sólida, mayor de 3 cm) Score de manejo quiste indeterminado > 6

mientras que en el tratamiento conservador existe el riesgo de malignidad oculta.

Extensión de la resección

Una vez decidida la conducta quirúrgica se debe evaluar la extensión de la resección. Por sus características especiales la extensión de la resección en las NIPM se tratará en su capítulo correspondiente. Para el resto de las neoplasias quísticas la extensión de la resección dependerá fundamentalmente de la localización de la lesión y del riesgo de malignidad. Lesiones ubicadas en la profundidad del parénquima y/o con riesgo de malignidad se debe realizar resecciones convencionales. En lesiones periféricas y/o benignas o con bajo riesgo de malignidad se puede realizar resecciones conservadoras de páncreas. La seguridad en la pancreatectomía es particularmente necesaria en las neoplasias quísticas, ya que a diferencia del cáncer ductal de páncreas, son pacientes jóvenes, con lesiones benignas o malignas con sobrevida muy prolongada o curación después de la resección[9]. Afortunadamente, en los últimos años se registró un descenso de la mortalidad en las pancreatectomías, debido fundamentalmente a la mejoría en el cuidado intensivo de los pacientes y la mayor experiencia en centros especializados. La evidencia muestra claramente que en el caso de las pancreatectomías existe una clara relación entre el volumen (número de casos) y la mortalidad. A mayor volumen menor mortalidad, en centros con menos de 16 duodenopancreatectomía por año la mortalidad es superior al 20%, mientras que en centros con más de 16 duodenopancreatectomía por año esta cifra desciende al 5%[2]. A pesar del descenso de la mortalidad, las pancreatectomías continúan teniendo altas cifras de morbilidad. El manejo inadecuado de las mismas puede elevar significativamente la mortalidad, especialmente en centros no especializados.

Resecciones convencionales: La mayoría de las lesiones quísticas requieren pancreatectomías convencionales. Las ubicadas en el lado derecho, duodenopancreatectomía y en el lado izquierdo pancreatectomía izquierda con o sin conservación de bazo.

En el caso de la duodenopancreatectomía, la probabilidad de complicaciones en lesiones quísticas esta aumentada, ya que en general se trata de pacientes con conducto biliar y pancreático no dilatado y páncreas normal, lo que predispone a fístulas e infección. Nosotros realizamos duodenopancreatectomía con conservación del píloro y anastomosis pancreaticoyeyunal ducto-mucosa con tutor externo.

En la pancreatectomía izquierda, en pacientes con lesiones cerca del híleo esplénico o con riesgo de malignidad, se debe realizar esplenectomía, en el resto de los pacientes la realización de la esplenectomía junto con la pancreatectomía izquierda es controvertida. Muchos estudios han comparado la evolución inmediata entre esplenopancreatectomía y pancreatectomía izquierda con conservación de bazo y los resultados son contradictorios. Algunos muestran mayor complicación en el grupo con esplenectomía, especialmente abscesos subfrénicos; otros muestran mayor complicación en la preservación esplénica, especialmente infartos esplénicos; mientras que otros muestran resultados similares. Por lo tanto, hasta que se cuenten con mayores evidencias, la conservación o no del bazo es un tema de preferencia quirúrgica.

La preservación del bazo se puede hacer conservando los vasos esplénicos o resecándolos (Técnica de Warshaw). En esta última técnica la irrigación del bazo se mantiene gracias a los vasos cortos gástricos. Entre sus ventajas se mencionan que es una técnica rápida y que se puede realizar aún en quistes con intensos procesos inflamatorios, que presentan adherencias firmes a los vasos esplénicos. La desventaja es que en algunas series la proporción de infartos esplénicos esta aumentada por la escasa irrigación esplénica por los vasos cortos. A largo plazo, tanto la conservación como la resección de vasos esplénicos producen hipertensión portal segmentaria. En pacientes con la técnica de Warshaw se ha reportado entre un 30 a un 70% de casos con varices gastroepiplóicas y varices gástricas submucosas. La preservación de los vasos esplénicos no asegura la permeabilidad de la vena esplénica a largo plazo, en el estudio de Yoon[12] , 60% de los pacientes con pancreatectomía izquierda con preservación de los vasos esplénicos tuvieron oclusión de la vena esplénica, con desarrollo de varices gastroepiplóicas. Afortunadamente el porcentaje de pacientes que sangran por varices perigástricas es muy bajo. Nuestros resultados preliminares sobre 37 pancreatectomía izquierda seguidas en forma prospectiva muestran que el 63% de los pacientes desarrollaron varices perigástricas en

la TAC y/o endoscopía. Dos pacientes de la serie presentaron hemorragia digestiva, uno tratado en forma conservadora y otro requirió esplenectomía.

Aunque la mortalidad es muy baja, la morbilidad en la pancreatectomía izquierda es alta, especialmente por el desarrollo de fistula pancreática que ocurre en aproximadamente 30% de los casos. El manejo del muñon pancreático remanente para disminuir el porcentaje de fistula ha sido estudiado con numerosos procedimientos. Entre los más utilizados se mencionan ligadura individual del conducto pancreático principal, sutura manual del muñon pancreático, sutura mecánica con o sin refuerzo, sección con electrocauterio, coagulación ultrasónica o radiofrecuencia, cobertura de parche de epiplón o goma sintética, anastomosis intestinal, administración de octeotride o una combinación de alguno de ellos. Estudios comparando estas técnicas proveen resultados contradictorios, como por ejemplo, algunos identifican una reducción de fistula después de suturas mecánicas, mientras que otros reportan mejores resultado con sutura manual[3].

Linfadenectomía: La pancreatectomía con linfadenectomía es necesaria cuando se sospecha un carcinoma invasor. Considerando que la determinación pre e intraoperatoria del grado de invasión es habitualmente dificultosa, siempre que exista una duda de invasión, se debe realizar pancreatectomía convencional con linfadenectomía. No existe evidencia sobre la superioridad de la linfadenectomía extendida en caso de carcinoma invasor y por lo tanto se debe realizar linfadenectomía regional. En casos de tumores sin riesgo de malignidad, la linfadenectomía se puede evitar. En la Tabla 2 se detalla la frecuencia de ganglios positivos en las distintas neoplasias quísticas.

Resección vascular: Son pocas las lesiones quísticas que presentan invasión al eje mesentérico portal. Sin embargo, cuando existe, los parámetros para indicar la resección son similares al adenocarcinoma ductal de páncreas[8]. Es decir, resección vascular sólo cuando existe invasión de la VMS o porta sin invasión de la arteria mesentérica superior.

Cirugías preservadoras de páncreas: en lesiones periféricas, sin contacto con el conducto pancreático principal y de naturaleza benigna o con bajo riesgo de malignidad se pueden realizar cirugías preservadoras de páncreas. Las cirugías más utilizadas son la pancreatectomía central, la enucleación y las cirugías de resección local de la cabeza de páncreas.

Pancreatectomia central: Consiste en la resección del istmo del páncreas y por lo tanto se debe manejar tanto el muñón pancreático derecho como el izquierdo. El muñón izquierdo se trata mediante anastomosis pancreaticoyeyunal o pancreaticogástrica. El muñón derecho se puede suturar en forma manual o con sutura mecánica o realizar una anastomosis pancreaticoyeyunal con la misma asa de la anastomosis del lado izquierdo (doble anastomosis pancreaticoyeyunal). Las indicaciones son tumores de hasta 5 cm que por su contacto con el conducto pancreático no se pueda realizar enucleación. Para justificar una pancreatectomía central, se debe conservar al menos 5 cm de remanente pancreático izquierdo después de obtener un adecuado margen quirúrgico. Las principales ventajas de la pancreatectomía central son la preservación de la función endócrina y exócrina y la preservación sistemática del bazo. Sin embargo, tiene una serie de desventajas en relación a la pancreatectomía izquierda, como por ejemplo, mayor morbilidad general, doble riesgo de fistula pancreática, mayor incidencia de hemorragia local y mayor riesgo de resección oncológica inadecuada en tumores malignos ocultos.

En el trabajo de Pratt[10] se analizó el significado clínico de las fistulas pancreáticas en duodenopancreatectomía, pancreatectomía central e izquierda. Los resultados muestran claramente que las fístulas posteriores a la pancreatectomía central,

Tabla 2: Porcentaje de ganglios positivos en neoplasias quísticas invasoras

	NQM	NIPM 1	NIPM 2	NSSP
Ganglios positivos	0%	30-50%	15-20%	< 5%

se parecen clínicamente más a las fístulas de la duodenopancreatectomía. Las fístulas secundarias a pancreatectomía central tienen en forma significativa mayor morbilidad y gravedad que las secundarias a pancreatectomía izquierda. En varias series se mencionan sangrado local grave asociado a una fistula post pancreatectomía central. En la serie de Muller[7], por ejemplo, de los 40 pacientes con pancreatectomía central, en 5 (12%) existió hemorragia local grave, con un paciente fallecido. La ocurrencia de estas complicaciones en fistulas pancreáticas posteriores a pancreatectomía izquierda es excepcional.

La explicación de una mayor morbilidad luego de anastomosis pancreaticoentérica, como ocurre en la pancreatectomía central o en la duodenopancreatectomía, es que en caso de fistula, la enteroquinasa activa el liquido pancreático con el consiguiente efecto deletéreo de las enzimas activadas en la sutura de muñones vasculares o tejido blando retroperitoneal. Por lo tanto, hay que reconocer que la pancreatectomía central no es una cirugía menor, sus indicaciones deben ser muy precisas y el seguimiento estricto de los pacientes puede disminuir la gravedad de las complicaciones.

Enucleación: Es un procedimiento alternativo a la resección, está asociada con menor tiempo operatorio y perdida sanguínea, preserva el parénquima pancreático normal y tienen mejor evolución funcional a largo plazo. Los elementos claves en la indicación de la enucleación son el tamaño tumoral, la biología y localización con respecto al conducto pancreático. Tumores benignos menores de 4 cm, encapsulados y localizados lejos del conducto pancreático son ideales para este abordaje. El porcentaje de fístula después de la enucleación es elevado, con cifras reportadas entre 27 a 70% en algunos estudios. La utilización de la ecografía intraoperatoria es imprescindible para determinar la relación entre el quiste y el conducto pancreático y de esa forma se puede determinar la factibilidad de la enucleación. Varios métodos para manejar la lodge de resección han sido publicados, como por ejemplo, sutura capsular de los bordes, cauterización, aplicación de goma sintética, con o sin utilización de octeotride. Por su elevada morbilidad y el riesgo de malignidad subyacente en muchas neoplasias quísticas, la enucleación es una técnica con indicaciones muy limitadas[5].

Resección local de la cabeza de páncreas: estas cirugías tienen en común que resecan alguna porción o toda la cabeza de páncreas con preservación duodenal o resección segmentaria de la porción duodenal periampular. Son todas de alguna forma variantes de las bien descriptas Operación de Beger (Resección parcial de la cabeza de páncreas con conservación duodenal) o la Operación de Frey (resección local de cabeza de páncreas con anastomosis pancreaticoyeyunal) utilizadas para la pancreatitis crónica. La variante más utilizada en el tratamiento de las neoplasias quísticas es la resección total de la cabeza de páncreas con resección segmentaria de la porción duodenal periampular. La resección duodenal segmentaria se realiza por que es frecuente la isquemia en esa porción duodenal luego de la resección de toda la cabeza de páncreas. La reconstrucción se realiza mediante 4 anastomosis: 1) pancreaticoyeyunal con asa en Y de Roux, 2) colédoco-duodenoanastomosis 3) duodeno-duodeno anastomosis y 4) el pie de la Y de Roux.

Se han publicado hasta el 2007, 130 casos de esta técnica en neoplasias quísticas, fundamentalmente de autores japoneses y de la Universidad de Ulm, con cifras de morbilidad y mortalidad similar a la DPC. En lesiones ubicadas en el proceso uncinado, se ha realizado resección del proceso uncinado y duodenectomia postpapila segmentaria. Los estudios randomizados que muestran superioridad de las técnicas de preservación duodenal sobre la DPC se realizaron en pacientes con pancreatitis crónica, experiencia que no puede ser trasladad a las neoplasias quísticas, ya que a diferencia de la pancreatitis crónica, la textura blanda del páncreas en las neoplasias quísticas predispone a una mayor morbilidad. Por su complejidad técnica y el riesgo de una cirugía oncológicamente inadecuada, estas técnicas prácticamente no se utilizan fuera de los centros en donde se desarrollaron[1].

Una variante de la preservación duodenal fue descripta por Andersen[11] denominada *Excavación* y consiste en resecar localmente la lesión en cabeza de páncreas con 5 mm de margen mediante disector ultrasónico y posteriormente realizar una pancreaticoyeyuno anastomosis en la lodge pancreática. La serie consiste en sólo 15 casos pero con resultados inmediatos muy alentadores, aunque falta seguimiento a largo plazo.

Vías de abordaje

La vía de abordaje, abierta o laparoscópica, es una cuestión técnica. La elección de la misma va a depender fundamentalmente de la localización de la lesión, del riesgo de malignidad y de la experiencia del equipo tratante.

Basado en la revisión de la literatura, la pancreatectomía izquierda es el procedimiento quirúrgico mininvasivo más utilizado en todo el mundo. La utilización de coaguladores por sellado ultrasónicos o bipolares permiten controlar eficientemente el sangrado vascular peripancreático y favoreció la difusión de esta técnica. Los aspectos técnicos en el abordaje laparoscópcios son similares al abordaje abierto. La técnica más utilizada es la transección temprana del parénquima a la derecha de la lesión y posteriormente la disección hacia el bazo. En estudios comparativos los índices de conservación esplénica es mayor en el abordaje laparoscópico, quizás por una mayor selección de pacientes y por una mejor visualización y control de los vasos en el hileo esplénico. Aunque no existen estudios randomizados evaluando las dos vías de abordaje, en la mayoría de las series, la morbimortalidad de la pancreatectomía izquierda laparoscópica son similares a la pancreatectomía izquierda abierta. El abordaje laparoscópico tuvo menor pérdida de sangre y menor estadía hospitalaria que el abierto. No hay que olvidar, sin embargo, que al no haber estudios randomizados, es inevitable la selección de pacientes favorables en un método con curva de aprendizaje, como la pancreatectomía laparoscópica[6].

Es importante recalcar el tema de la selección de pacientes, en especial al principio de la experiencia. En el trabajo de Jayaraman[4], compararon 107 pancreatectomía laparoscópica con 203 abiertas. Los dos abordajes tuvieron resultados similares y en el abordaje laparoscópico la tasa de conversión fue de 30%. A diferencia de otras patologías, la tasa de conversión fue mayor con el aumento de la experiencia, esto sin duda refleja la inclusión y limitación del método para resolver casos más difíciles. Además, los pacientes convertidos tuvieron mayor índice de complicaciones que los tratados por abordaje abierto. En síntesis, se debe seleccionar muy bien los pacientes para cirugía laparoscópica, para evitar la conversión y complicaciones. Pacientes delgados, con quistes menores de 5 cm y alejado de la línea media son los casos más favorables para el abordaje laparoscópico inicial del páncreas izquierdo.

La duodenopancreatectomía o pancreatectomía central son cirugías que requieren complejas anastomosis para su reconstrucción y por lo tanto tienen indicación más limitada para el abordaje laparoscópico. Se han publicado aproximadamente 85 duodenopancreatectomía laparoscópicas totalmente intracorpóreas con muy buenos resultados. A excepción del tamaño de la cicatriz, la duodenopancreatectomía laparoscópica no mostró superioridad en ningún parámetro con la abierta. En un futuro, la mayor experiencia y desarrollo de nuevos instrumentales seguramente ampliará las indicaciones laparoscópicas de estas cirugías. La enucleación laparoscópica, muy utilizada en el tratamiento de los insulinomas, tiene poca indicación en las neoplasias quísticas de páncreas, fundamentalmente por el elevado porcentaje (0 a 78%) y gravedad de la fistula pancreática.

La resección laparoscópica de pacientes con tumores pancreáticos malignos no esta suficientemente establecida. Si bien existen varias series con resección laparoscópica de tumores malignos de páncreas con porcentaje de márgenes negativos y sobrevida similar al abordaje abierto, la experiencia es poca y los seguimientos muy cortos. Se aguardan futuros trabajos, como se hizo en la cirugía laparoscópica de cáncer de colon, para definir la factibilidad y seguridad de la cirugía laparoscópica en tumores pancreáticos invasivos.

El gran desarrollo de la mininvasividad y la factibilidad de resecciones laparoscópicas no deben perder de vista dos aspectos muy importantes en el manejo de las neoplasias quísticas. En primer lugar, la selección de pacientes para cirugía y en segundo lugar, la obediencia de principios técnicos similares al abordaje abierto. La indicación de cirugía se debe basar en el conocimiento de la patología y no en la factibilidad o facilidad en la resección laparoscópica. Por otro lado, la falta de adherencia a principios oncológicos básicos como obtener márgenes negativos, evitar la ruptura y diseminación tumoral y realizar linfadenectomía en tumores invasivos, puede sacrificar la sobrevida o disminuir el periodo libre de enfermedad. Por ejemplo, en el caso de los tumores grandes como la NSSP, la manipulación laparoscópica indebida puede provocar ruptura con diseminación de la enfermedad en el peritoneo. En síntesis, en pos

Tabla 3. Experiencia propia en el tratamiento quirúrgico de 303 neoplasias quísticas							
	Total	DPC	Pan. Izq./ Esplenopan.	DPT	Pancreat. Central	Enucleación	Resecciones locales
NQS	86	31	48		5	2	
NQM	61	5	54		2		
NIPM Tipo 1	46	14	10	21	1		
NIPM Tipo 2	36	20	9		3		4
NSSP	53	19	27		3	1	
Otras	21	8	7		2	3	1
Total	**303**	**97**	**155**	**21**	**16**	**6**	**5**

NQS: Neoplasia quística serosa, NQM: Neoplasia quística Mucinosa, NIPM: Neoplasia quística papilo mucinosa, NSSP: Neoplasia sólida seudopapilar; DPC: Duodenopancreatectomía cefálica; Pan. Izq.: Pancreatectomía izquierda; Esplenopan.: Esplenopancreatectomía.

de la técnica no se puede sobreindicar la cirugía ni sacrificar la sobrevida.

En la Tabla 3 se detalla nuestra experiencia en resección de neoplasias quísticas. La morbilidad de la serie fue de 38%. La fístula pancreática y la infección de herida son las complicaciones más frecuentes. Se registraron dos muertes postoperatorias (0,6%), una paciente de 43 años con obesidad mórbida que luego de una esplenopancreatectomía convencional desarrolló un tromboembolismo pulmonar masivo y un paciente de 75 años con NIPM Tipo 1 que luego de la DPC desarrolló disfunción orgánica múltiple.

Referencias bibliográficas

1. Beger HG, Gansauge F, Siech M, et al. Duodenum-preserving total pancreatic head resection for cystic neoplastic lesions in the head of the pancreas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008; 15: 149-56.
2. Birkmeyer JD. High-risk surgery--follow the crowd. JAMA 2000; 283: 1191-3.
3. Harris LJ, Abdollahi H, Newhook T, et al. Optimal technical management of stump closure following distal pancreatectomy: a retrospective review of 215 cases. J Gastrointest Surg 2010; 14:998-1005.
4. Jayaraman S, Gonen M, Brennan MF, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: evolution of a technique at a single institution. J Am Coll Surg 2010; 211: 503-9.
5. Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, et al. Cystic pancreatic neoplasms: enucleate or resect? J Gastrointest Surg 2003; 7: 890-7.
6. Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. Ann Surg 2008; 248:438-46.
7. Muller MW, Friess H, Kleeff J, et al. Middle segmental pancreatic resection: An option to treat benign pancreatic body lesions. Ann Surg 2006; 244:909-18; discussion 18-20.
8. Ocampo C, Zandalazini H, Kohan G, et al. Resecciones vasculares en duodenopancreatectomía. Rev. Argent. Cirug. 2008 94 228-38.
9. Ocampo C, Zandalazini H, Oria A, et al. Duodenopancreatectomía por enfermedad benigna. Rev. Argent. Cirug. 2006; 91: 163-72.
10. Pratt W, Maithel SK, Vanounou T, et al. Postoperative pancreatic fistulas are not equivalent after proximal, distal, and central pancreatectomy. J Gastrointest Surg 2006; 10:1264-78; discussion 78-9.
11. Steinberg WM, Barkin JS, Bradley EL, 3rd, et al. Can neoplastic cystic masses in the head of the pancreas be safely and adequately removed without a whipple resection? Pancreas 2009; 38: 721-7.
12. Yoon YS, Lee KH, Han HS, et al. Patency of splenic vessels after laparoscopic spleen and splenic vessel-preserving distal pancreatectomy. Br J Surg 2009; 96: 633-40.

Futuros enfoques

Los futuros enfoques en el manejo de las lesiones quísticas están dirigidos fundamentalmente a mejorar el diagnóstico diferencial entre las neoplasias quísticas entre si y entre las lesiones benignas de malignas y por otro lado, a realizar tratamientos mini invasivos en lesiones premalignas, especialmente en pacientes con alto riesgo quirúrgico.

Métodos para el diagnóstico diferencial

A pesar de la enorme mejoría en el diagnóstico de las lesiones quísticas de páncreas, todavía existen situaciones en las cuales no se puede determinar el diagnóstico de tipo de lesión quística ni de la presencia o no de malignidad. La correcta identificación de los quistes y de la presencia de

malignidad permitiría un adecuado manejo en casos de hallazgos equívocos en los métodos convencionales de diagnóstico.

RNM por difusión

La RNM por difusión analiza el movimiento microscópico de las moléculas de agua en el cuerpo debido a su energía cinética (Movimiento Browniano). La técnica de difusión es ampliamente usada desde hace dos décadas en el Sistema Nervioso Central, mientras que en el abdomen su uso estaba restringido por el movimiento respiratorio, la peristalsis y el flujo vascular. La introducción de equipos de RNM ultrarrápidos permitió extender la indicación de la RNM por difusión al abdomen.

Durante el examen de RNM, se determina el coeficiente ADC (Apparent Diffusion Coefficient) que integra los efectos de la perfusión capilar y la difusión del agua en el espacio extravascular. Este coeficiente varia básicamente en relación a la celularidad del tejido; una alta celularidad restringe la difusión del aguda y por lo tanto disminuye el coeficiente. La idea de que cada lesión quística tenga su propio ADC impulsó a investigar el método en lesiones quísticas de páncreas. En el trabajo de Boraschi[1] se estudiaron 54 casos y comprobaron que los quistes con mucinas tienen un ADC elevado, en contraposición con los serosos o seudoquistes. No se encontró diferencias en el ADC entre quistes benignos de malignos. Otros trabajos, sin embargo, muestran resultados contradictorios, con valores de ADC que se superponen e incluso con valores de ADC diferentes entre las series para una misma lesión. Aunque falta más experiencia para evaluar adecuadamente el método, su indicación en lesiones quísticas podría aumentar, dado que su aplicación adiciona muy poco tiempo al estudio de RNM convencional y puede aportar información complementaria.

Ecografía percutánea con contraste y con determinación de ARFI (Acoustic Radiation Force Imaging)

Estas dos nuevas modalidades de ecografía percutánea fueron publicadas por Donofrio de la Universidad de Verona[2]. Esta modalidad ecográfica evalúa la velocidad de propagación de las ondas sonoras a través de los tejidos. La hipótesis es que cada lesión quística por su particular composición tiene diferente valores de velocidad de propagación de las ondas sonoras. Las mismas pueden medirse en un examen ecográfico convencional mediante un software adecuado. Al evaluar esta técnica en 14 pacientes Donofrio pudo diferenciar adecuadamente serosos de mucinosos.

Tomografía con emisión de positrones (PET)

La capacidad de detectar células malignas del PET abrió una esperanza en el manejo de las lesiones quísticas. El grupo con más experiencia es el de la Universidad de Padua que publicó 3 trabajos[9-11]. En los dos primeros estudiaron lesiones quísticas en general y en el último, paciente con NIPM. En los dos primeros, evaluaron 106 pacientes y obtuvieron cifras de sensibilidad y especificidad de 94 y 97% con el PET para diferenciar lesiones benignas de malignas. Estos resultados contrastan con los de Monsour[6] del MSLK quien estudió 68 pacientes con lesiones quísticas mediante PET- CT y obtuvo una sensibilidad del 57% (4/7) y una especificidad del 85% (2/14) para identificar lesiones malignas. En este último trabajo el PET-CT no aportó información adicional a los métodos por imágenes convencionales. La diferencia en el aporte del PET en los dos centros podría ser explicada por el tipo de pacientes en estudio. Cuando se incluye pacientes con malignidad manifiesta, como en el estudio de la Universidad de Padua, la exactitud del PET es mayor pero sin relevancia clínica.

En el tercer estudio de la Universidad de Padua se evaluó la utilidad del PET en pacientes con NIPM. Se estudiaron en forma prospectiva 64 pacientes mediante PET, TAC y RNM. La sensibilidad (92%) y especificidad (97%) del PET fue superior a la TAC y RNM (58% y 82%). El PET influyó en la decisión terapéutica en 10 pacientes (16%).

A pesar de estos buenos resultados hay que tener en cuenta que la experiencia es poca y la utilización del PET en la NIPM puede tener una serie de limitaciones. Puede existir falsos negativos por lesiones malignas pequeñas o diabetes, o falsos positivos por tejidos inflamatorios, como la pancreatitis aguda o crónica asociado a la NIPM, que tiene avidez por el marcador.

En resumen, el rol del PET en el manejo de las lesiones quísticas no está aun establecido. La experiencia es poca y se necesita más estudios con pacientes en los cuales los métodos por imágenes convencionales tengan resultados equívocos para el diagnóstico de malignidad. En la actualidad podría ser útil en pacientes

muy seleccionados (pacientes o cirugía de alto riesgo) para definir una conducta o confirmar recurrencias.

Video Pancreatoscopía

El desarrollo reciente de video endoscópios con un diámetro externo menor de 4 mm permitió desarrollar el video pancreatoscópio. El mismo consiste en un endoscopio de 3,4 mm de diámetro externo que se introduce por el canal de trabajo de un duodenoscopio convencional. Los videos endoscopios actuales generan imágenes grandes y de gran calidad. Además, están provisto del sistema denominado NBI (Narrow Band Imaging). El NBI o imagen de banda estrecha es un novedoso sistema de visualización endoscópica que posibilita una valoración en detalle de la superficie mucosa y de su patrón vascular. Este sistema se basa en la modificación del ancho de banda de la luz emitida, fue creado por Olympus y algunos autores la denominan "tinción electrónica".

La posibilidad de la introducción de un videoendoscopio en el conducto de Wirsung abre un campo de investigación enorme. Las limitaciones actuales, sin embargo, están dadas por el calibre externo del pancreatoscopio, por lo que su uso está restringido a conductos dilatados. La NIPM Tipo 1 es el escenario ideal para su utilización. Si bien existe poca experiencia, las series utilizando video pancreatoscopía peroral con sistema NBI han demostrado buena exactitud en determinar la presencia de malignidad (imágenes tipo huevos de pescado), la extensión de la enfermedad y la presencia de enfermedad multifocal[7]. Esta técnica se extendió al campo intraooperatorio con la introducción del endoscopio por el Wirsung para evaluar el páncreas remanente.

Ecografia intraductal

La ecografía intraductal utiliza una sonda con un transductor en la punta con un diámetro externo de 2 mm . Esto permite introducirlo en los conductos biliares y pancreáticos a través del canal de trabajo de un endoscopio convencional. La ecografía intraductal de páncreas es posible sin esfinterotomía previa en cerca de 80% de los casos. Sin embargo, como resultado de la variabilidad anatómica de la inserción del conducto pancreático no se puede insertar la sonda en el cuerpo y cola de páncreas. La ecografía intraductal utiliza transductores de 12 a 30 MHZ obteniendo imágenes de gran calidad en un radio de 2 cm aproximadamente.

La ecografía intraductal permanece en el campo de la investigación. En las pocas series publicadas sobre la utilidad de la ecografía intraductal en la NIPM, mostró una exactitud similar o superior a los métodos convencionales, para detectar formas malignas y extensión de la enfermedad en el conducto principal.

Análisis del líquido del quiste

El análisis de los marcadores tumorales (CEA) y la citología en el líquido del quiste no muestran suficiente exactitud para diferenciar lesiones benignas de malignas. Para mejorar la exactitud diagnóstica en el análisis del líquido del quiste se investigó la calidad y cantidad de ADN. La hipótesis es que las células del epitelio del quiste derraman su ADN en el líquido del quiste durante su turnover celular. Un quiste maligno o premaligno debería tener un alto contenido en ADN y en mutaciones debido a la frecuencia elevada del turnover celular.

Para probar esta hipótesis, se realizó el análisis molecular del líquido del quiste obtenido por EE-PAF. El grupo de la Universidad de Pittsburgh mostró en sus primeros estudios, que los niveles incrementados de ADN, la presencia de mutación K ras y la pérdida de heterocigosidad (LOH) en más de 2 alelos estaban presentes en las neoplasias mucinosas. Las mutaciones de amplitud alta, más específicamente la mutación del gen Kras-2 seguida de la perdida de alelos, eran predictivos de la presencia de malignidad. Estos resultados iniciaron la comercialización de los test de ADN desarrollados por este grupo denominado PathFinderTG. Estos test comerciales se probaron en varios estudios.

En la Universidad de Pittsburgh se realizó un estudio prospectivo denominado PANDA (Pancreatic Cyst DNA Analysis)[5], en donde se analizaron 130 pacientes con lesiones quísticas con indicación quirúrgica. Los quistes mucinosos mostraron el número más alto de mutación K ras y mayor amplitud de pérdida de alelos cuando se lo comparaba con quistes no mucinosos. Quistes malignos mostraron un alto número de mutaciones, perdida alélica, y alto contenido en ADN, comparado con los quistes premalignos. Estos resultados sugieren que puede ser posible diferenciar quistes no mucinoso de mucinoso y estimar el potencial

maligno de las neoplasias quísticas a partir del análisis molecular genético. Una de las principales críticas a este estudio es que el análisis de ADN se realizó sólo en pacientes sometidos a cirugía, es decir que la probabilidad pretest de malignidad era alta. Todavía falta ver cómo se comporta el análisis del ADN en pacientes con baja probabilidad de malignidad, como por ejemplo, los quistes que van a ser observados. Estudios posteriores utilizando el mismo test comercial mostraron resultados contradictorios. Algunos con buenos resultados y otros en los cuales el análisis molecular tuvo baja correlación con la histología o exactitud inferior a los análisis convenciones del líquido del quiste. Si bien se necesita mayor experiencia, la evidencia actual muestra que el análisis del ADN no puede reemplazar los test clínicos convencionales.

Además del análisis del ADN, en los últimos años se han investigado numerosos marcadores moleculares en el líquido del quiste tales como, expresión p53, telomerasa, SMAD4, COX2, MUC 4, MUC 5 AC, CEACAM. ppENK Methylated, citoknas, perfil protéico, prostaglandina E2, etc. Los trabajos que evalúan estas técnicas tienen pocos pacientes estudiados con buenos resultados para detectar formas invasivas, pero no tan buenos para diferencias carcinoma in situ de invasivo. Muchas de estas técnicas permanecen en fase de investigación y han sido realizadas en piezas de resección y no en material obtenido por punción aspiración endoscópica.

Estos métodos son muy recientes, pero nos abre una ventana para conocer el microambiente tumoral y la respuesta del huésped. En el futuro, mejores análisis moleculares quizás puedan ayudar a determinar la "Firma molecular" de los distintos subtipos de neoplasias quísticas y de esta forma realizar un manejo basado más en certezas que en probabilidades diagnósticas.

Tratamientos mini invasivos

En los últimos años se investigaron varios métodos mininvasivos no quirúrgicos para tratar los quistes de páncreas. Uno de los más utilizados es el tratamiento ablativo con etanol, inyectado mediante ecoendoscopía. El etanol es un agente ablativo comúnmente usado para los tumores sólidos o adrenales, lesiones quísticas de hígado, riñón y otros sitios. Es ampliamente utilizado, barato y generalmente efectivo y relativamente fácil de administrar. El etanol induce muerte celular por lisis de membrana, desnaturalización proteica y oclusión vascular. La ecoendoscopía es un método excelente dada la proximidad con el páncreas para guiar la punción y realizar la alcoholización

Se han publicado varias series, incluyendo un estudio randomizado, evaluando la alcoholización de quistes de páncreas[3]. El procedimiento no tuvo complicaciones mayores y en los pacientes resecados la línea epitelial del quiste estaba destruida. En los pacientes sin resección, el 35% de los casos el quiste no recurrió. También se utilizó el etanol combinado con un agente quimioterapéutico como el paclitaxel en 47 pacientes mostrando resolución en 29 (62%) luego de la ablación combinada[8]. Si bien los resultados son promisorios, hay que tener en cuenta que el seguimiento es corto y no está claro si existe un beneficio para la ablación, ya que la mayoría de los pacientes tenían quistes menores de 30 mm y sin nódulos, que podrían haber sido manejado con observación solamente. Las limitaciones del etanol incluyen la naturaleza multiquística de la NIPM Tipo 2 y el pasaje del etanol en el conducto pancreático principal con la consiguiente estenosis inflamatoria del mismo

Un estudio reciente describe el uso de sulindac en pacientes con NIPM[4]. El sulindac es un medicamento del tipo antiinflamatorio no esteroideo (AINE), que inhibe la producción de prostaglandinas, por lo que se indica para el alivio del dolor, fiebre y la inflamación. Al parecer, el sulindac tiene una propiedad independiente de la inhibición de la ciclooxigenasa, que le permite inhibir el crecimiento de pólipos y lesiones precancerosas del colon, especialmente en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Se han descriptos también otras propiedades anticancerosas. En el trabajo de Hayashi[4] se trataron 10 pacientes con NIPM Tipo 2 con criterios de resección pero que se rehusaron a la cirugía, encontrando una disminución tanto del tamaño del quiste como de la altura de los nódulos parietales después de 18 meses. Dado los pocos casos y el corto seguimiento, estas modalidades terapéuticas solo deben ser utilizadas en estrictos trabajos clínicos.

Referencias bibliográficas

1. Boraschi P, Donati F, Gigoni R, et al. Diffusion-weighted MRI in the characterization of cystic pan-

creatic lesions: usefulness of ADC values. Magn Reson Imaging 2010; 28: 1447-55.
2. D'Onofrio M, Gallotti A, Salvia R, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of pancreatic cystic lesions. Eur J Radiol. (en prensa)
3. DeWitt J, McGreevy K, Schmidt CM, et al. EUS-guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts: a randomized, double-blind study. Gastrointest Endosc 2009; 70: 710-23.
4. Hayashi T, Ishiwatari H, Ihara H, et al. Suppressive effect of sulindac on branch duct-intraductal papillary mucinous neoplasms. J Gastroenterol 2009; 44: 964-75.
5. Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD, et al. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. Gastrointest Endosc 2009; 69: 1095-102.
6. Mansour JC, Schwartz L, Pandit-Taskar N, et al. The utility of F-18 fluorodeoxyglucose whole body PET imaging for determining malignancy in cystic lesions of the pancreas. J Gastrointest Surg 2006; 10: 1354-60.
7. Miura T, Igarashi Y, Okano N, et al. Endoscopic diagnosis of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas by means of peroral pancreatoscopy using a small-diameter videoscope and narrow-band imaging. Dig Endosc 2010; 22: 119-23.
8. Oh HC, Seo DW, Lee TY, et al. New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection. Gastrointest Endosc 2008; 67: 636-42.
9. Sperti C, Bissoli S, Pasquali C, et al. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography enhances computed tomography diagnosis of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Ann Surg 2007; 246: 932-7; discussion 7-9.
10. Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, et al. Value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with cystic tumors of the pancreas. Ann Surg 2001; 234: 675-80.
11. Sperti C, Pasquali C, Decet G, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiating malignant from benign pancreatic cysts: a prospective study. J Gastrointest Surg 2005; 9: 22-8; discussion 8-9.

Quistes no neoplásicos

Seudoquistes

Definición

Un seudoquiste es una colección de líquido pancreático rodeada por una pared fibrosa o por tejido de granulación no epitelizado y originada como consecuencia de una pancreatitis aguda, crónica o trauma. La incidencia de seudoquistes en pacientes con pancreatitis varía entre 6% a 30% y este amplio rango depende de la etiología de la pancreatitis y de la definición de seudoquiste. La incidencia de seudoquiste es mayor en pancreatitis crónica (20-30%) que en la pancreatitis aguda (6-18,5%). Algunas series incluyen erróneamente como seudoquiste cualquier colección liquida en el contexto de una pancreatitis aguda, lo que eleva artificialmente la incidencia de seudoquiste.

Clasificación

De acuerdo a su etiopatogenia se dividen en seudoquistes agudos y crónicos. Los seudoquistes agudos son secundarios a un ataque de pancreatitis aguda, de cualquier etiología, en un páncreas previamente sano. Los seduoquistes crónicos son secundarios a pancreatitis crónica y por lo general, ocurren en pacientes con hallazgos inequívocos de pancreatitis crónica en los métodos por imágenes.

Seudoquiste Agudo

Etiopatogenia

En algunos pacientes, el ataque de pancreatitis aguda origina una disrupción del conducto pancreático principal o alguna de sus ramas, produciendo una colección líquida adyacente al páncreas y rica en enzimas pancreáticas. Esta colección se denomina colección líquida aguda, se caracteriza por aparecer en los primeros días luego del inicio del ataque y no tiene una pared definida. La colección líquida aguda, debe ser diferenciada de otras colecciones líquidas peripancreáticas (alrededor del bazo, hígado o cavidad peritoneal) que aparecen en los primeros días de la pancreatitis aguda, como consecuencia del exudado inflamatorio y por lo general, desaparecen rápidamente en forma espontánea.

La colección líquida aguda puede resolverse espontáneamente o persistir varias semanas. La persistencia de la colección liquida aguda produce una respuesta inflamatoria profunda en la superficie serosa de los órganos adyacentes, lo que resulta en la formación de una seudocapsula o pared. Este proceso lleva entre 4 a 8 semanas y el producto final es una colección líquida con pared que se denomina seudoquiste agudo.

En pacientes sin necrosis pancreática significativa, la ruptura ductal se produce en un conducto secundario y los seudoquistes se caracterizan por

Tabla 1: Comparación en la denominación de los seudoquistes agudos

	Sin necrosis pancreática asociada		Con necrosis pancreática asociada	
Evolución	< 4 semanas	> 4 semanas	< 4 semanas	> 4 semanas
Atlanta	Colección líquida aguda peripancreática	Seudoquiste agudo	Colección líquida post necrótica	Necrosis pancreática parietalizada (walled off necrosis)
Relato	Colección líquida aguda	Seudoquiste sin necrosis en su interior	Colección líquida aguda	Seudoquiste con necrosis

no tener necrosis en su interior. En paciente con necrosis pancreática significativa, se produce la ruptura del conducto pancreático principal y los seudoquistes en este contexto presentan necrosis en su interior. En estos pacientes, por lo general, la necrosis es centropancreática y ocupa todo el espesor del parénquima pancreático. Esta forma especial de necrosis rompe el conducto pancreático principal y deja una porción viable izquierda o proximal a la necrosis, la cual vuelca su contenido de líquido pancreático al retroperitoneo formando la colección líquida y posteriormente el seudoquiste. Estos seudoquistes contienen necrosis pancreática y a medida que pasa el tiempo, sufren un proceso de maduración con desprendimiento del fragmento necrótico hacia el interior del seudoquiste más allá de la 4° a 6° semanas.

La clasificación de Atlanta original definía los seudoquistes como colecciones líquidas con pared, pero sin necrosis en su interior y no se mencionaban los seudoquistes con necrosis. En la Clasificación revisada de Atlanta, se contemplan los seudoquistes con necrosis pero con otra denominación. Según esta clasificación, las colecciones líquidas en pacientes sin necrosis pancreática significativa se denominan en forma temprana colección liquida aguda y seudoquiste agudo cuando adquiere pared. Las colecciones liquidas en pacientes con necrosis pancreática significativa se denominan colecciones líquidas post necróticas y en forma tardía, necrosis pancreática parietalizada (walled off necrosis), también conocida por los nombres de necroma o necrosis pancreática organizada. Las equivalencias en las denominaciones de la Clasificación de Atlanta revisada y las utilizadas en este relato se detallan en la Tabla 1.

Historia natural

La aplicación masiva de la ecografía y la TAC han aumentado nuestro conocimiento sobre la historia natural de los seudoquistes. Sin embargo, la información todavía es limitada dado que existen pocos estudios prospectivos y la mayoría de los mismos incluyen pacientes con diferentes etiologías y gravedad de la pancreatitis. En relación a la historia natural, sería importante conocer el porcentaje de seudoquistes que presentan resolución espontánea y la evolución natural de los seudoquistes asintomáticos que persisten en el tiempo

La resolución espontánea es un evento frecuente (50%) y demostrado en las colecciones líquidas agudas. En los seudoquistes, sin embargo, la resolución espontánea es controvertida, con cifras que oscilan entre el 10 al 70%. La probabilidad de resolución de un seudoquiste está básicamente en relación al tamaño del seudoquiste y al tiempo de evolución. Varios trabajos como los de Warshaw[19] y Bradley[4] afirman que la probabilidad de resolución espontánea es muy baja en seduoquistes que tienen más de 6 cm y persisten por más de 6 semanas de evolución. Dos estudios recientes identificaron al tamaño pero no el tiempo de evolución, como factor decisivo en la resolución de los seudoquistes. Tanto en el trabajo de Vitas[18] como en el de Yeo[20] se halló que la resolución espontánea es más frecuente en los seudoquistes menores de 6 cm que en los mayores de 6 cm. Sin embargo, en relación al tiempo, a diferencia de los trabajos previos, se halló que 30 a 50% de los seudoquistes con más de 6 semanas de evolución experimentaron resolución espontánea. Las diferencias entre estos trabajos pueden ser explicadas por la selección de pacientes. Los trabajos de Vitas y Yeo representan una exitosa selección de pacientes para tratamiento conservador, más que un estudio sobre la verdadera historia natural de los seudoquistes.

Otro aspecto importante en la historia natural de los seudoquistes es la probabilidad de aparición de complicaciones durante el seguimiento de seudoquistes asintomáticos. En el estudio observacional de Bradley[4] se encontró que el riesgo de complicaciones se correlacionaba directamente con el tiempo de evolución del seudoquiste. En seudoquistes con menos de 6 semanas de evo-

lución el porcentaje de complicaciones fue 20%. Este porcentaje aumentaba significativamente a 46% y 75% en seudoquistes con más de 6 y 13 semanas de evolución, respectivamente. Es notable que todas las muertes en esa serie fueran por complicaciones del seudoquiste. Artículos posteriores, en pacientes con seudoquistes de pancreatitis crónica o seudoquistes agudos sin necrosis pancreática significativa, han encontrado un porcentaje de complicaciones del 10 al 30% en seudoquistes con más de 3 meses de evolución.

La probabilidad de resolución espontánea y de desarrollo de complicaciones está también influenciada por el monto y la topografía de la necrosis. En pacientes con necrosis en cabeza e istmo y ruptura del conducto pancreático principal, la probabilidad de resolución espontanea es baja, mientras que la posibilidad de complicaciones durante su evolución es alta[15].

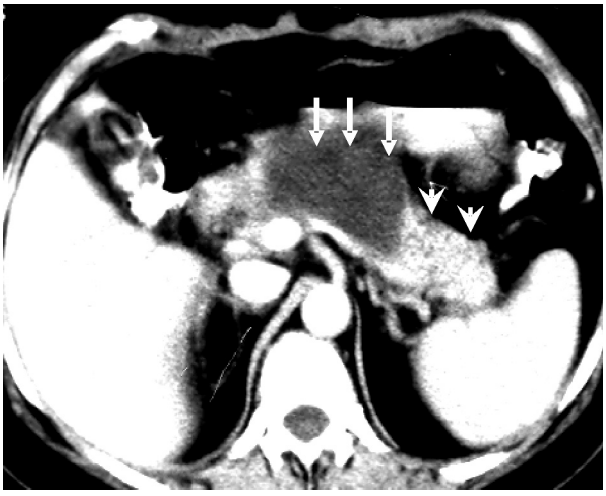

FIGURA 1
TAC dinámica que muestra necrosis central de todo el espesor del parénquima pancreático que denominamos necrosis transparenquimatosa (flechas) y porción viable de páncreas a la izquierda de la necrosis (cabeza de flechas)

Factores predictivos de desarrollo de seudoquistes

La presencia de un tipo especial de necrosis en la TAC dinámica de los pacientes con seudoquistes agudos permitió correlacionar su etiopatogenia con los hallazgos tomográficos. La necrosis segmentaria de todo el espesor del parénquima pancreático, que denominamos necrosis transparenquimatosa[10], y el páncreas viable proximal a la necrosis (Fig. 1), son los hallazgos tomográficos tempranos más frecuentes en estos pacientes. La necrosis transparenquimatosa produciría la ruptura ductal y el páncreas viable, el liquido pancreático necesario para su producción. Los resultados de nuestro trabajo indican que la presencia en la TAC dinámica temprana de necrosis transparenquimatosa más páncreas viable proximal, en especial con poca extensión de la necrosis peripancreática, permite predecir adecuadamente la aparición de un seudoquiste[11]. Este último signo tomográfico no fue anteriormente descripto como factor pronóstico y su presencia en nuestros pacientes indica una probabilidad de desarrollo de seudoquiste del 80%.

Diagnóstico

En el contexto de un ataque de pancreatitis aguda el diagnóstico de un seduoquiste es sencillo. La ecografía abdominal por su disponibilidad es el método de elección para la detección y el seguimiento de la evolución de las colecciones líquidas. Una vez establecido el seudoquiste, la TAC permite evaluar la pared, la localización y la relación anatómica del seudoquiste.

Aspectos críticos en la evaluación de un seudoquiste agudo

Excluir el diagnóstico de neoplasia quística. Se debe sospechar una neoplasia quística en ausencia de antecedentes clínicos o signos de pancreatitis aguda o crónica, ausencia de cambios inflamatorios en la TAC o presencia de septos internos en la cavidad del quiste.

Evaluar la presencia de necrosis pancreática: Uno de los aspectos más importantes en el tratamiento de los seudoquistes es la presencia de necrosis en el interior del seudoquiste[16]. La TAC dinámica es el método de elección para determinar la presencia de necrosis pancreática en las primeras semanas de evolución. Sin embargo, cuando el seudoquiste se ha desarrollado, tiene importantes limitaciones para diferenciar dentro de la cavidad quística, los elementos líquidos de los sólidos. El aspecto de los seudoquistes en la TAC es de una imagen hipodensa homogénea circunscripta. La ecografía abdominal y la RNM son los métodos por imágenes de elección para demostrar los fragmentos necróticos en el interior de la cavidad del seudoquiste (Fig. 2).

Evaluar la madurez de la pared del seudoquiste: la madurez de la pared se mide por el grosor de

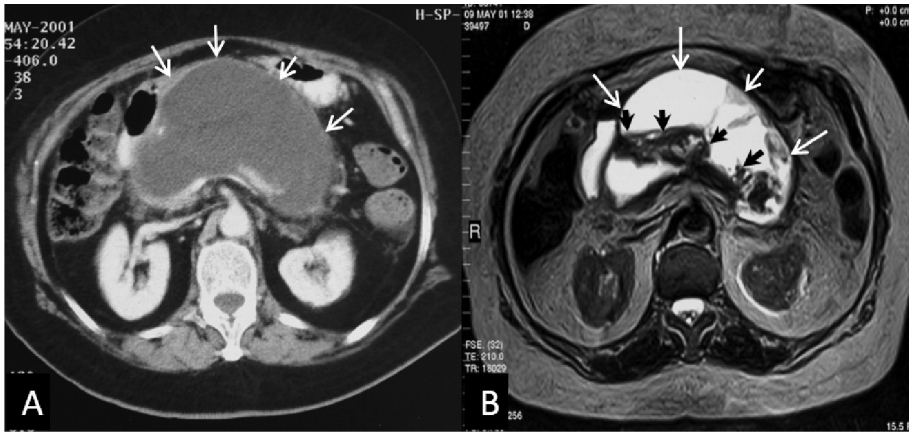

FIGURA 2
Seudoquiste agudo con necrosis, comparación entre TAC y RNM. A: TAC que muestra imagen hipodensa uniforme. B: RNM que muestra imagen hiperintensa (flechas blancas) que corresponde al líquido del seudoquiste e imagen hipointensa (flechas negras) que corresponden a los fragmentos necróticos

la misma en la TAC. Una pared con más de 5 mm de espesor tiene la firmeza necesaria para permitir un drenaje interno quirúrgico o endoscópico.

Evaluar el punto de mayor declive: El éxito del drenaje interno depende, entre otros factores, de que el mismo se realice en el punto más declive del seudoquiste. Para determinarlo se debe evaluar por TAC o ecografía, la relación entre el seudoquiste y la curvatura mayor del estómago. En seudoquistes que no sobrepasan la curvatura mayor del estómago, el punto de mayor declive esta por arriba del estómago y por lo tanto, la anastomosis cistogástrica es la de elección; por el contrario, en seudoquistes que sobrepasan la curvatura mayor del estómago, el punto de mayor declive está por debajo del estómago y la anastomosis de elección es con el yeyuno.

Excluir la presencia de seudoaneurisma: La TAC dinámica es el método de elección para descartar su presencia. La arteriografía confirma el diagnóstico y permite su tratamiento en pacientes estables.

Tratamiento

Indicación y oportunidad quirúrgica: La pregunta más importante en la práctica clínica diaria es cual seudoquiste necesita tratamiento y en qué momento realizarlo. Las indicaciones absolutas de tratamiento son la presencia de complicaciones (infección, hemorragia, ruptura, perforación, obstrucción biliar, obstrucción gástrica o duodenal), agrandamiento progresivo o sospecha de neoplasia quística. Las indicaciones relativas son los seudoquistes asintomáticos que miden más de 6 cm y que persisten más de 6 semanas de evolución. En esta situación, especialmente en paciente con necrosis pancreática significativa, recomendamos tratamiento, independientemente de los síntomas, ya que las posibilidades de resolución espontáneas son mínimas, mientras que las posibilidades de complicaciones son máximas. Además, el rescate quirúrgico de las complicaciones como consecuencia del tratamiento conservador tiene una elevada morbimortalidad. En un trabajo realizado por nuestro grupo, se comparó la mortalidad de 30 seudoquistes tratados mediante cirugía electiva, con 43 seudoquistes operados por complicaciones durante el manejo conservador previo en otras instituciones. La mortalidad del rescate quirúrgico en seudoquistes complicados fue significativamente superior a la mortalidad de la cirugía electiva (20% vs 0%, $p< 0,001$)[9]. Estos resultados indican que esperar el desarrollo de complicaciones para tratar un seudoquiste agudo secundario a necrosis pancreática es una conducta que tiene altas cifras de morbimortalidad. No se pudo establecer factores predictivos de complicación, ya que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros clínicos y tomográficos investigados entre los pacientes con y sin complicaciones.

El tiempo de la intervención es de una importancia crítica. Si la operación se realiza muy

temprano, la pared del seudoquiste será friable y no aceptará las suturas. En esas circunstancias se deberá realizar un drenaje externo, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad. Estudios experimentales muestran que se requiere un período de 4 a 6 semanas, para que el seudoquiste desarrolle una pared madura para tener la firmeza necesaria para una anastomosis interna segura[17]. Además, ese lapso es necesario para que la necrosis se desprenda hacia el interior del seudoquiste y así poder realizar una necrosectomía segura.

El abordaje terapéutico de los seudoquistes depende básicamente de la presencia o no de complicaciones.

Seudoquiste no complicados

Las condiciones ideales para el tratamiento electivo es la presencia de un seudoquiste de más de 6 cm, con pared bien formada y con más de 6 semanas de evolución.

Los objetivos del tratamiento son tres: 1) eliminar la colección liquida, 2) realizar necrosectomía completa intraquística y 3) realizar una anastomosis del seudoquiste con el tubo digestivo. La presencia de necrosis en el interior del seudoquiste obliga a una necrosectomía completa para prevenir la infección. No realizar la necrosectomía o realizarla en forma incompleta, son causa de infección en el postoperatorio de una anastomosis cistodigestiva. Nuestro grupo fue pionero en demostrar la importancia de la necrosectomía intraquística y describió por primera vez la utilidad de la videoendoscopía para realizar necrosectomía completa a través de incisiones mínimas[14]. La anastomosis cistodigestiva previene la fistula o recidiva del seudoquiste. La comunicación de la cavidad del seudoquiste con el sistema ductal pancreático en la mayoría de los pacientes, hace que sea necesaria una anastomosis interna para redireccionar el líquido pancreático y lograr la resolución completa y permanente del seudqouiste.

Durante mucho tiempo, el único tratamiento utilizado en los seudoquistes era la cirugía convencional. En las últimas décadas, los avances en el diagnóstico por imágenes, el desarrollo de la radiología intervencionista y las intervenciones por acceso mínimo, han revolucionado el tratamiento quirúrgico de los seudoquistes. En la actualidad, las opciones terapéuticas para el tratamiento de los seudoquistes son el drenaje quirúrgico (abierto o laparoscópico), el drenaje endoscópico y el drenaje percutáneo.

Drenaje quirúrgico

Se puede realizar mediante la vía abierta o laparoscópica. La vía abierta cumple perfectamente los tres objetivos del tratamiento. En seudoquistes altos que no sobrepasan la curvatura del estómago se realiza cistogastroanastomosis y en seudoquistes que sobrepasan la curvatura mayor del estómago y tienen expresión por debajo del mesocolon se realiza cistoyeyunoanastomosis. La literatura sobre drenaje interno abierto demuestra uniformemente buenos resultados. La morbilidad del drenaje abierto refleja las condiciones clínicas del paciente o el estado de la pancreatitis, más que las complicaciones del procedimiento. El porcentaje de recidiva luego del abordaje abierto es inferior al 10% y similar entre la anastomosis al estómago o al intestino.

La mejoría en las imágenes y la introducción de la vidoendoscopía, permitió el tratamiento quirúrgico abierto mininvasivo y el laparoscópico del seudoquiste. La cistogastroanastomosis mininvasiva se realiza a través de una mini incisión guiada por ecografía. En el quirófano, el examen ecográfico preoperatorio tiene la finalidad de ubicar el seudoquiste y marcar su proyección en la piel para realizar la incisión. Esto permite realizar una pequeña incisión que habitualmente no supera los 4 cm, para efectuar el procedimiento completo. El mismo consiste básicamente en la apertura de la cara anterior gástrica, anastomosis cistogástrica en la cara posterior del estómago, necrosectomía videoasistida y cierre de la cara anterior gástrica. Aunque este procedimiento puede realizarse enteramente por vía laparoscópica, preferimos esta técnica por su sencillez, menor disección, menor tiempo operatorio, reproducibilidad, resultado estético y bajo costo. En nuestra experiencia con 41 casos realizados, el promedio de internación fue de 3 días y el porcentaje de complicaciones y de recidivas de 7% y 2,5% respectivamente.

El desarrollo de la técnica laparoscópica permitió tratar a la mayoría de los seudoquistes mediante esta vía[5,6]. El abordaje laparoscópico, al igual que el abierto, cumple con los tres objetivos del tratamiento del seudoquiste, con la ventaja de la mininvasividad. La primera técnica laparoscópica

descripta fue la vía anterior transgástrica que imita todos los pasos de la vía abierta.

Otra técnica utilizada para la cistogastroanastomosis es la vía posterior, que a diferencia de la técnica anterior no requiere una firme adherencia del seudoquiste a la cara posterior del estómago. El único requisito para la técnica posterior es que el seudoquiste este en contacto con la curvatura mayor del estómago. Varios autores creen que el abordaje posterior es técnicamente menos demandante, permite mejor visualización, puede causar menor sangrado y permite una anastomosis mas grande, lo que presumiblemente disminuya el riesgo de oclusión y recurrencia. La posición de los trocares es similar al abordaje anterior. Se realiza apertura del gastrocólico y posteriormente se realiza una pequeña gastrostomía de la pared posterior y una cistostomía para permitir el pasaje de las ramas de la sutura mecánica para completar la anastomosis. Finalmente se cierre la gastrostomía y la cistostomía en forma manual o con sutura mecánica.

Cuando el seudoquiste sobrepasa la curvatura mayor del estómago y protruye en el mesocolon, la técnica de elección es la cistoyeyuno laparoscópica. Esta técnica consiste en la colocación de 5 trocares, 2 de 12 mm y 3 de 5 mm posicionados en arco en el abdomen inferior. Con la ayuda de coaguladores por sellado o ultrasónico se aborda el seudoquiste a través del mesocolon. Se utiliza la ecografía translaparoscópica y la aspiración con aguja para confirmar la localización y el sitio de apertura adecuado. Se confecciona el asa en Y de Roux en forma extracorpórea o totalmente laparoscópica con suturas mecánicas y finalmente se realiza la anastomosis cistoyeyunal en forma manual o con suturas mecánicas.

En los últimos años, se han desarrollado técnicas intraluminales con laparoscopia sola o combinada con un endoscopio peroral en la luz del estómago. Las técnicas intraluminales utilizan trocares con balón, que son insertadas en la luz gástrica traccionando la pared del estómago a la pared abdominal, esto permite un acceso intraluminal directo. La endoscopia peroral puede ser utilizada para guiar la colocación de los trocares y la creación de la cistogastroanastomosis. La necesidad de trocares especiales limita la utilización de la técnica intragástrica.

Se han reportado alrededor de 250 casos de drenaje de seudoquistes por vía laparoscópica. En forma acumulativa la experiencia laparoscópica muestra una tasa de conversión del 10%, complicaciones por sangrado en el 7% (la mayoría en anastomosis cistogástricas) y complicaciones sépticas en el 6% de los casos. La recurrencia oscila en el 4% y la mortalidad es del 1,5%. Estos resultados son muy similares a los reportados por la vía abierta. A pesar de la ausencia de estudios prospectivos randomizados, el beneficio de la laparoscopia sobre la convencional como menor dolor, menor estadía, menor tiempo de retorno laboral, menor incidencia de infección de herida y eventraciones, en cualquier cirugía, se cumple también en el tratamiento de los seudoquistes[3].

El drenaje externo tanto abierto como laparoscópico es una indicación de necesidad, cuando la pared del seudoquiste no tiene el grosor o la consistencia suficiente para soportar una anastomosis interna.

Drenaje endoscópico

El drenaje endoscópico es una alternativa aceptable al tratamiento quirúrgico, especialmente en paciente sin necrosis pancreática. Sus ventajas sobre el percutáneo son la habilidad de colocar múltiples drenajes a través de una sola punción y evitar el desarrollo de fistula pancreáticocutanea.

Se han descriptos dos abordajes endoscópicos: el transmural y el transpapilar. El abordaje transmural consiste en el drenaje interno endoscópico del seudoquiste al estómago o duodeno. Las condiciones mínimas para este abordaje es que el seduoquiste esté en íntimo contacto con la pared del tubo digestivo, que exista protrusión del seudoquiste en la luz intestinal y que la distancia entre la pared del tubo digestivo y el seduoquiste no sea mayor a 1 cm. El procedimiento está contraindicado en pacientes con signos de hipertensión portal ya qué el riesgo de sangrado por varices intramurales es muy alto. En seudoquistes en íntimo contacto con la pared gástrica pero sin protrusión a la luz intestinal, el drenaje interno se puede realizar con la asistencia de la ecografía endoscópica. La misma localiza la proyección del seduquiste en la cara posterior del estómago, evalúa la distancia entre las dos estructuras e identifica los vasos interpuestos para evitar el sangrado.

El primer paso de la técnica transmural consiste en localizar en la luz gástrica o duodenal el punto de máxima protrusión del seudoquiste y confirmar

la posición del mismo mediante una punción con aguja. Posteriormente se realiza la apertura de la cara posterior con coagulación o papilótomo, se pasa una cuerda de piano y se dilata el orificio con balón y se introduce múltiples stent de 7 a 10 Fr. En sesiones endoscópicas sucesivas se puede realizar la necrosectomía endoscópica con recolocación de los stent para asegurar la permeabilidad. En algunas series se utiliza el lavado con drenaje nasoquístico o gastrostomía para facilitar la necrosectomía endoscópica. Los stent pueden quedar colocados por varios meses o hasta la resolución radiológica, momento en el cual deben ser removidos endoscópicamente. Las complicaciones del drenaje transmural se presentan en el 11 a 37% de los casos e incluyen sangrado inmediato o retardado, perforación, infección secundaria y migración del stent en la cavidad del seudoquiste.

El éxito del procedimiento endoscópico depende básicamente de la presencia de fragmentos necróticos en el interior del seudoquiste. En el estudio de Baron[2] sobre 138 pacientes con seudoquistes de diferentes etiologías, el análisis multivariable demostró que el seuduoquiste crónico sin necrosis fue un marcador de drenaje exitoso, mientras que el seudoquiste agudo con necrosis fue un marcador de falla del drenaje, complicación y recurrencia. En un futuro, la posibilidad de anastomosis endoscópicas más grandes mediante las técnica NOTES y la mejoría en el instrumental endoscópico para realizar necrosectomía, pueden mejorar el porcentaje de éxito del tratamiento endoscópico en los seudoquistes con necrosis.

En seudoquistes que no presentan las condiciones necesarias para el drenaje transmural se puede realiza drenaje transpapilar. Está especialmente indicado en seudoquistes menores de 6cm, comunicados con el Wirsung y sin loculaciones o necrosis en su interior. El drenaje transpapilar se puede realizar siempre y cuando la CPRE demuestre la comunicación del conducto pancreático con el seudoquiste. Se introduce una cuerda de piano en el seudoquiste a través de la papila lo más cerca posible de la disrupción del conducto. Se realiza esfinterotomía biliar y pancreática y se coloca en cada polo un stent de 5 a 7 french. No está claro si el stent pancreático resuelve el seudoquiste al ocluir la filtración del conducto o al equilibrar la presión entre el conducto pancreático y el duodeno. El stent generalmente se deja en su lugar por 3 meses o hasta que la resolución se confirme por imágenes. En estudios recientes, el drenaje transpapilar tuvo porcentajes de éxito en el 84 a 93% de los pacientes, con 9 a 20% de recurrencias y complicaciones como pancreatitis e infección secundaria, en 0 a 12% de los pacientes.

Drenaje percutáneo

El drenaje percutáneo de los seudoquistes cumple adecuadamente con sólo uno de los tres objetivos del tratamiento del seudoquiste. Es muy efectivo para drenar la colección liquida, pero carece de efectividad para realizar una necrosectomía completa o una anastomosis cistogástrica, en un solo tiempo. En la actualidad, no tiene indicación en el tratamiento electivo del seudoquiste y su principal indicación es en pacientes con alto riesgo quirúrgico o en seduoquistes infectados o inmaduros como tratamiento contemporizador.

Técnicamente es un procedimiento muy sencillo. La ruta de acceso para el drenaje depende del tamaño, localización y extensión del seudoquiste. Se ha utilizado la vía transperitoneal, retroperitoneal, transhepática y transduodenal. La ruta transgástrica es la más comúnmente usada ya que teóricamente posibilita la colocación percutánea de drenaje o stent para crear una cistogastro anastomosis con el tiempo. Las principales complicaciones del drenaje percutáneo son la infección del seudoquiste y la fístula pancreático- cutánea en caso de páncreas viable proximal.

Algoritmo de manejo

Los principales factores a tener en cuenta en la elección del procedimiento esta en relación al paciente (condición clínica), al seudoquiste (monto de necrosis, pared, y localización) y al equipo e institución tratante (experiencia y disponibilidad tecnológica). Asumiendo que exista experiencia institucional en radiología intervencionista de avanzada y en endoscopía, y un equipo quirúrgico con experiencia en cirugía laparoscópica, se propone el siguiente algoritmo terapéutico para el tratamiento de los seudoquistes agudos no complicados (Fig. 3).

En los últimos años, el auge del tratamiento mininvasivo de los seudoquistes, está desplazando a la cirugía como primera elección. Sin embargo, se debe considerar que los procedimientos no quirúrgicos no están exentos de complicaciones.

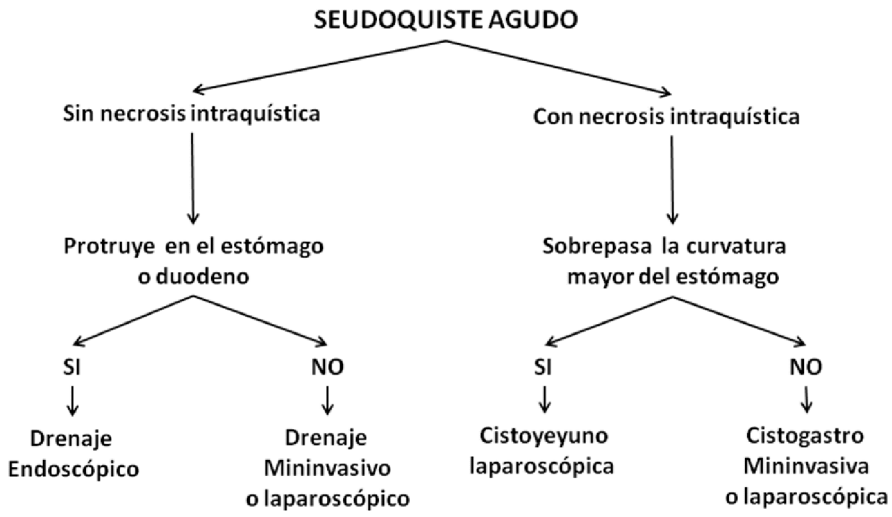

FIGURA 3
Algoritmo terapéutico en seudoquistes agudos no complicados

El rescate quirúrgico de estas complicaciones está asociada con cifras altas de morbilidad y mortalidad. Esto refuerza la importancia de una adecuada selección de los pacientes y del procedimiento, para lograr un tratamiento efectivo

Seudoquistes complicados

En el curso de su evolución las complicaciones más frecuentes de los seudoquistes son la infección, perforación y/o hemorragia.

Infección: Se denomina seudoquiste infectado al que presenta gérmenes en el análisis bacteriológico directo y/o en el cultivo del líquido del seudoquiste obtenido por punción percutánea o cirugía. El termino absceso pancreático que correspondía a un seudoquiste sin necrosis infectado fue eliminado en la nueva clasificación de Atlanta. En esta última, se utiliza los términos seudoquiste infectado y necrosis parietalizada (wall off necrosis) infectada para definir a los seudoquistes infectados sin necrosis y a los seudoquistes infectados con necrosis, respectivamente.

El diagnóstico de seudoquiste infectado se puede sospechar ante un cuadro de sepsis en un paciente con seudoquiste conocido. El mismo se confirma por la presencia de gas en la TAC y/o gérmenes en el líquido o necrosis del seudoquiste obtenida por punción o cirugía. Los seudoquistes infectados sin necrosis son infrecuentes y el tratamiento es sencillo y consiste en el drenaje del liquido por vía endoscópica o percutánea. El tratamiento de los seudoquistes infectado con necrosis es más complejo y se describirá a continuación.

El tratamiento del seudoquiste infectado con necrosis depende de la presencia y gravedad de las disfunciones orgánicas al momento del diagnóstico. En pacientes sin disfunción orgánica o disfunción orgánica leve, con sospecha de seudoquiste infectado o diagnóstico de infección en el intraoperatorio (pus en la cavidad del seudoquiste) se puede tratar en forma similar al tratamiento electivo. Por el contrario, en los pacientes con seudoquiste infectado y disfunción orgánica severa el tratamiento inicial es el drenaje contemporizador del líquido del seudoquiste para controlar la sepsis y estabilizar al paciente. En nuestra serie de 32 seudoquistes infectados, 10 tenían disfunción orgánica y la contemporización mediante drenaje percutáneo o endoscópico pudo controlar la sepsis y mejorar las condiciones clínicas preoperatorias en 9 (90%). Una vez controlada la sepsis se debe realizar la necrosectomía diferida para completar el tratamiento. La misma se puede realizar por vía abierta o laparoscópica y la posibilidad de anastomosis cistodigestiva dependerá del estado de la pared del seudoquiste[8].

La perforación de colecciones agudas o seudoquistes se produce debido al aumento de la tensión parietal o por infección secundaria. Los sitios más frecuentes de perforación son el estómago, el colon y la cavidad peritoneal. El tratamiento de los

seudoquistes perforados en la cavidad peritoneal se basa en el cuadro clínico y en el tipo de perforación. En perforaciones limitadas, en pacientes estables, con persistencia de la cavidad del seudoquiste, el tratamiento es similar al electivo con necrosectomía y anastomosis cistodigestiva. En pacientes inestables con disfunciones orgánicas y perforación en la cavidad abdominal, sin cavidad quística persistente, el tratamiento inicial es contemporizador mediante drenaje del líquido intraabdominal con catéteres percutáneos. Al igual que en los seudoquistes infectados contemporizados, el tratamiento ulterior depende de las condiciones clínicas del paciente y de la presencia de necrosis pancreática remanente.

La perforación al estómago se diagnostica fácilmente por la presencia en la TAC de un importante nivel hidroaéreo en la cavidad del seudoquiste. Los pacientes sin signos de sepsis ni necrosis pancreática remanente luego de la perforación al estómago no necesitan tratamiento ulterior sobre el seudoquiste. En paciente con signos de sepsis y/o necrosis pancreática remanente significativa se puede tratar inicialmente mediante endoscopía transgástrica, agrandando el orificio de la perforación para mejorar el drenaje y en lo posible retirar a través del mismo la necrosis. Los pacientes con perforación al colon se pueden presentar con signos de sepsis por contaminación fecal de la cavidad del seudoquiste. En estos casos se requiere drenaje percutáneo o quirúrgico de la cavidad del seudoquiste y colostomía o ileostomía derivativa

Los seudoquistes pancreáticos pueden presentar hemorragia por erosión de estructuras vasculares contiguas. La presentación clínica esta usualmente caracterizada por el comienzo abrupto de dolor abdominal asociada a hipovolemia. Si el paciente está estable se puede realizar una arteriografía diagnóstica y terapéutica con embolización o colocación de stent intravasculares. En pacientes descompensados o si la arteriografía no esta disponible o falla, se debe realizar un abordaje quirúrgico abierto para control del sitio de sangrado mediante ligadura o taponamiento.

Nuestra experiencia en el tratamiento de los seudoquistes agudos se detalla en la tabla 2. En la Fig. 4 se presenta un algoritmo de manejo para seudoquistes complicados.

Seudoquiste Crónico

Etiopatogenia

El seudoquiste crónico es llamado retencional por ser secundario a la obstrucción del flujo pancreático por litiasis, tapones de proteína o estenosis. La obstrucción al flujo pancreático produce retención de líquido con la consiguiente dilatación sacular del conducto. La dilatación progresiva del mismo forma el seudoquiste que inicialmente es intrapancreático. A medida que el seduoquiste se agranda, pierde la cobertura epitelial, se extiende al área peripancreática y se rodea de una capsula.

Historia natural

La resolución espontanea en un seduoquiste de pancreatitis crónica es menos frecuente que en los seudoquistes secundarios a pancreatitis aguda. Sin embargo, se han reportado resolución espontanea en 10 a 20% de los casos de pacientes con seudoquistes crónicos menores de 4 cm y sin alteraciones ductales significativas de pancreatitis crónica. La dinámica del flujo en el sistema ductal determina el curso natural del seudoquiste crónico. La estenosis u obstrucción significativa del conducto pancreático principal puede ser la causa del seudoquiste y si no se trata en forma conjunta con el seudoquiste, las probabilidades de recidiva son elevadas.

Tabla 2: Experiencia propia en el manejo de los seudoquistes agudos

	Seudoquiste no complicado	Seudoquiste complicado	p
Total	41	52	
Tamaño promedio (cm.)	10,02	10,34	NS
Necrosis pancreática > 30%	31	44	NS
Morbilidad (n)	4	21	P < 0,05
Mortalidad (n)	0	8	P < 0,05

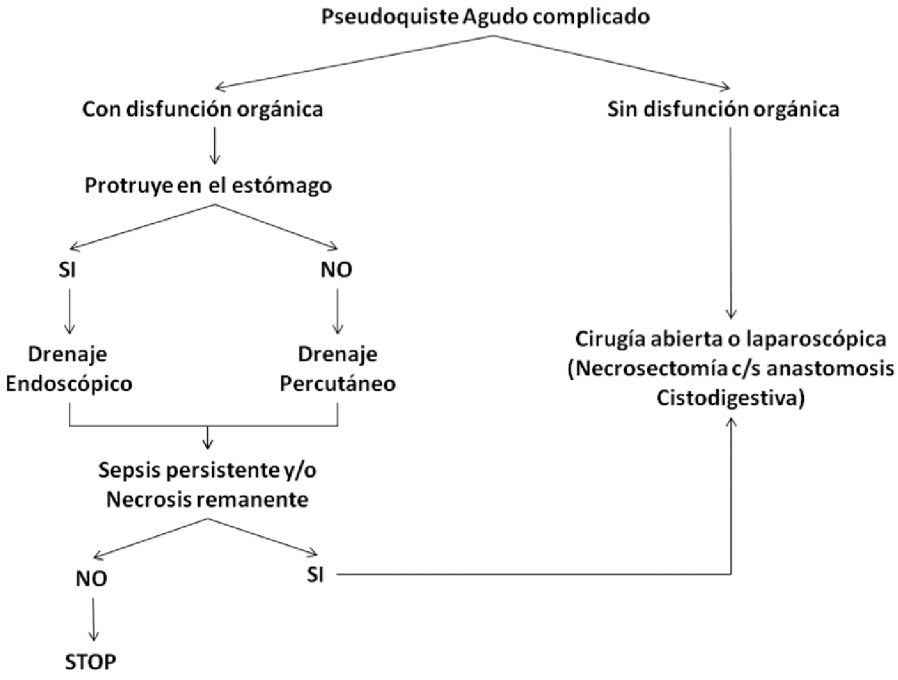

FIGURA 4
Algoritmo terapéutico en seudoquistes agudos complicados

Diagnóstico

El diagnóstico de seudoquiste crónico surge claramente ante la presencia de una imagen quística en pacientes con diagnóstico previo de pancreatitis crónica o en pacientes con alteraciones morfológicas típicas de pancreatitis crónica (calcificaciones intraductales, dilatación del Wirsung, etc). Las calcificaciones en pacientes con seudoquiste crónico están presentes sólo en el páncreas y no en la pared del seudoquiste (Fig. 5), a diferencia de las neoplasias quísticas, en donde las calcificaciones están presentes en la pared del quiste y no en el páncreas. En pacientes con seudoquiste crónico, además de la evaluación radiológica del seudoquiste (tamaño, numero y localización), se debe evaluar alteraciones pancreáticas y peripancreáticas que pueden alterar el manejo terapéutico. Es importante evaluar el estado del conducto pancreático, la presencia de calcificaciones, de dilataciones o estenosis. Las alteraciones peripancreáticas mas importantes que se deben valorar son la presencia de obstrucción biliar o duodenal, trombosis esplénica, signos de hipertensión portal y presencia de seudoaneurisma.

FIGURA 5
TAC de seudoquiste crónico. Imagen hipodensa (flechas blancas) que corresponde al seudoquiste y calcificaciones en el parénquima pancreático (flechas negras).

Tratamiento

El tratamiento, en forma similar al seduquiste agudo, depende de la presencia de complicaciones

Seduoquistes no complicados. En pacientes con seudoquistes mayores de 6 cm, independientemente de los síntomas, la probabilidad de resolución espontanea es mínima y por lo tanto se recomienda tratamiento. El mismo depende de la presencia de estenosis u obstrucción ductal. En pacientes sin alteraciones ductales significativas, los objetivos del tratamiento son drenar la colección liquida y realizar una anastomosis interna con el tubo digestivo para evitar la recidiva. Al no tener necrosis en su interior, la primera línea de tratamiento es el drenaje endoscópico transmural mediante anastomosis con el estómago o duodeno, o drenaje endoscópico transpapilar. Las indicaciones y los pasos, excepto la necrosectomía, son similares a las descriptas para el seudoquiste agudo. Hay que señalar que el seudoquiste debe estar adherido al estómago para evitar la falsa vía o al duodeno para evitar la hemorragia. El porcentaje de éxito es superior al 90% con un porcentaje de recidiva menor al 5%. Los pacientes sin condiciones locales para el drenaje endoscópico deben ser tratados mediante drenaje quirúrgico.

En pacientes con alteraciones ductales, como dilatación del conducto pancreático mayor de 4 mm, estenosis o litiasis intracanalicular, deben ser tratadas no solo con drenaje interno del seudoquiste sino también con drenaje del conducto mediante anastomosis pancreaticoyeyunal. La falta de resolución de la patología ductal predispone a una recidiva segura. Es más, algunos autores como Nealon y Walser[7], trataron 47 pacientes con dilatación ductal importante (> 10 mm) y seudoquistes, únicamente con pancreaticoyeyunonastomosis. La resolución de los seudoquistes fue del 98% y la recurrencia de tan solo de un 1%.

Existen algunos pacientes en los cuales se recomiendan resección como primera línea de tratamiento. En pacientes con dolor abdominal y seudoquistes menores de 4 cm con masa inflamatoria en la cabeza de páncreas, se debe considerar la duodenopancreatectamía o la resección de la cabeza con preservación duodenal. De la misma forma, se recomienda resección, en pacientes con seudoquistes en la cola de páncreas, no aptos para drenaje endoscópico, ya que tienen alto riesgo de hemorragia grave por ruptura en el bazo o en la vasculatura esplénica. En estos casos se recomienda pancreatectomía izquierda o esplenopancreatectomía si existen signos de hipertensión portal[1].

Seudoquistes complicados

Las complicaciones del seudoquiste crónico son infección, ruptura, hemorragia, obstrucción gastroduodenal o biliar y trombosis esplénica.

La infección es muy infrecuente en seudoquistes crónicos. En pacientes con seudoquistes y signos de sepsis, se puede realizar drenaje endoscópico o percutáneo. Se reserva el drenaje percutáneo en pacientes de alto riesgo no pasible de tratamiento endoscópico. Dada la frecuente comunicación entre el sistema ductal y el seduoquiste, la fístula pancreática externa por el drenaje percutáneo es casi la regla. El tratamiento definitivo es mediante drenaje quirúrgico según las condiciones clínico de los pacientes.

La ruptura espontanea es una complicación infrecuente. Se puede presentar con o sin dolor abdominal, seguido del desarrollo de fistula pancreática interna a la cavidad peritoneal (ascitis pancreática), pleural (derrame pleural) o al retroperitoneo. La terapia inicialmente es conservadora con alimentación parenteral o nasoyeyunal y octeotride para disminuir la secreción pancreática. Aproximadamente 50% de los pacientes pueden ser tratados con éxito con el tratamiento conservador. El tratamiento de los pacientes con falla del tratamiento conservador va a depender del estado de los conductos. En los pacientes sin conductos dilatados, se puede realizar una colangiografía endoscópica retrógrada para definir el sitio de lesión ductal y colocar un stent transpapilar en el Wirsung. El stent resuelve la fistula mediante su bloqueo o equilibrando las presiones para favorecer el flujo transpapilar. En pacientes con conductos dilatados y obstrucción proximal, se debe realizar tratamiento quirúrgico mediante cirugía de drenaje de los conductos.

El riesgo de sangrado es del 5 al 10% y se produce porque la inflamación y salida del líquido pancreático provoca la erosión de vasos pancreáticos o peripancreáticos. Esta erosión puede llevar a la ruptura vascular o a la formación de un seudoaneurisma que subsecuentemente se rompe. La mayoría de las hemorragias ocurren en varones con pancreatitis crónica alcohólica. La arteria esplénica es el vaso más comúnmente afectado, seguido de la pancreaticoduodenal, gastroepiploica izquierda, hepática y pequeñas arterias intrapancreáticas. La hemorragia se sospecha en pacientes con seudoquiste con caída

súbita del hematocrito sin causa aparente, dolor abdominal intenso o presencia de masa abdominal pulsátil. El método diagnóstico de elección es la TAC dinámica en bolo que detecta la presencia de hemorragia (atenuación > 30 UH) y del seudoaneurisma. La arteriografía, en pacientes estables, confirma el diagnóstico y en algunos casos puede resolver la hemorragia mediante la colocación de stent intravascular o embolización. En pacientes inestables o con falla del tratamiento intravascular, se debe realizar cirugía de urgencia. Los tratamientos quirúrgicos en estos casos son ligadura distal y proximal de vasos sangrantes con drenaje del seudoquiste, ligadura arterial en el interior del seudoquiste y drenaje externo o esplenopancreatectomía cuando el sangrado se origina en el cuerpo y cola de páncreas. En este último caso y para evitar sangrado o disecciones innecesarias se puede realizar embolización de la arteria esplénica en el preoperatorio.

Obstrucción gastroduodenal o biliar: La obstrucción biliar en un seudoquiste puede ser consecuencia de la obstrucción por el seudoquiste o por fibrosis en la cabeza del páncreas. La colangiografía intraoperatoria post evacuación del seudoquiste puede diferenciar las causas. La persistencia de la obstrucción a pesar de la evacuación del sedoquiste obliga a realizar una doble anastomosis, con la misma asa intestinal se drena el seudoquiste y la vía biliar. Los pacientes con obstrucción gástrica o duodenal en general tienen asociado obstrucción biliar, masa inflamatoria en la cabeza y seudoquistes pequeños. En estos casos se debe considerar la duodenopancreatectomía o la resección de la cabeza con preservación duodenal.

Trombosis esplénica: En pacientes con seudoquistes en la cola de páncreas, no apto para drenaje endoscópico, y con signos de hipertensión portal izquierda por trombosis esplénica, deben ser tratados mediante esplenopancreatectomía para prevenir la hemorragia gastrointestinal.

En la Tabla 3 se resume las indicaciones de abordaje quirúrgico en seudoquistes crónicos. En nuestra experiencia hempos tratado 48 seudoquistes secundarios a pancreatitis crónica. La mayoría (35, 73%) fueron tratados mediante anastomosis combinada del seudoquiste y del conducto pancreático.

Tipos especiales de seudoquistes (Seudoquistes no inflamatorios)

Existen dos tipos de seudoquistes cuya causa no es inflamatoria sino que se originan por ruptura ductal.

Seudoquiste Post necrosectomía: Los pacientes con necrosis centropancreática que requieren necrosectomía por necrosis pancreática infectada tienen las condiciones necesarias para producir seudoquistes post-necrosectomía. La extracción de la necrosis segmentaria central, deja la porción viable de páncreas distal localizado a la izquierda de la necrosis, desconectada del tubo digestivo. Esta porción viable produce líquido pancreático que puede salir al exterior, como una fístula pancreática externa o coleccionarse en el retroperitoneo, formando el seudoquiste post necrosectomía. Esta situación clínica se denomina “síndrome del conducto pancreático desconectado”[12].

Los seudoquistes post necrosectomía en general aparecen luego de varios meses de la necrosectomía y se caracterizan por no tener necrosis en su interior. Pos su conexión con una porción de páncreas viable, requieren para su resolución una anastomosis interna con el tubo digestivo, que se puede realizar por vía endoscópica o quirúrgica[13]. En pacientes con eventración, la opción quirúrgica es la ideal, ya que se puede hacer en simultaneo la anastomosis cistodigestiva y la reparación parietal. En pacientes sin eventración, la opción endoscópica, siempre que se pueda, es la de elección. En nuestra experiencia tratamos 20 seudoquistes post necrosectomía (16 por vía quirúrgica y 4 no quirúrgica), con 4 recidivas (20%). Las paredes delgadas, la falta de reacción inflamatoria y la

Tabla 3: Indicaciones quirúrgicas en los seudoquistes crónicos

Contraindicación o falla del drenaje endoscópico
Patología intraductal (estenosis o litiasis con dilatación mayor de 4 mm)
Masa inflamatoria en cabeza
La mayoría de los seudoquistes en la cola de páncreas
Hemorragia no controlada por embolización
Obstrucción biliar
Sospecha de neoplasia quística

franca comunicación con el conducto pancreático principal son las principales razones que explican las elevadas cifras de recidiva.

Seudoquiste postraumático: El trauma cerrado en la zona del epigastrio puede producir lesión pancreática grave al comprimirlo contra la rígida columna vertebral. La porción del páncreas usualmente dañada esta a la izquierda de la vena porta. La disrupción del páncreas y el conducto pancreático en esa zona puede producir un síndrome del conducto pancreático desconectado.

Los seudoquistes que resultan del trauma pancreático pueden desarrollarse semanas o meses después del trauma. El mayor determinante de la evolución e indicador de la estrategia terapéutica es el status del conducto pancreático. Si el conducto está intacto, como lo puede demostrar la CPRE o la RNM, puede estar indicado el drenaje percutáneo. Si existe evidencia clínica o radiológica de injuria o disrupción del conducto pancreático principal, la vía de abordaje de elección es el drenaje endoscópico. La cirugía se reserva ante la falla o imposibilidad del drenaje endoscópico.

Referencias bibliográficas

1. Aghdassi A, Mayerle J, Kraft M, et al. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. Pancreas 2008; 36: 105-12.
2. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, et al. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 2002; 56: 7-17.
3. Behrns KE, Ben-David K. Surgical therapy of pancreatic pseudocysts. J Gastrointest Surg 2008; 12: 2231-9.
4. Bradley EL, 3rd. Diagnosis and management of pancreatic pseudocysts: current concepts. Compr Ther 1980; 6: 58-65.
5. de la Torre A, Arrechea A, Losada L, Martínez N. Seudoquiste agudo del páncreas. Nuestra experiencia en el tratamiento laparo-endoscópico. Rev. Argent. Cirug. 2008; 94: 22-8.
6. Mazza O, Moro M, Arbués G, et al. Tratamiento laparoscópico del pseudoquiste agudo de páncreas: técnica y resultados iniciales. Rev. Argent. Cirug 2003; 85: 135-43.
7. Nealon WH, Walser E. Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis. Ann Surg 2003; 237: 614-20; discussion 20-2.
8. Ocampo C, Oría A, Zandalazini H, et al. Seudoquistes pancreáticos agudos omplicados. Rev. Argent. Cirug 2003; 85: 207-15.
9. Ocampo C, Oría A, Zandalazini H, et al. Treatment of acute pancreatic pseudocysts after severe acute pancreatitis. J. Gastroint. Surg. 2007; 11: 357.
10. Ocampo C, Szelagowsky C, Zandalazini H, et al. Necrosis transparenquimatosa. ¿Un nuevo signo pronóstico en pancreatitis aguda? . Rev. Argent. Cirug. 2007; 93: 171-8.
11. Ocampo C, Zandalazini H, Kohan G, et al. Computed Tomographic prognostic factors for predicting local complications in patients with pancreatic necrosis. Pancreas 2009; 38: 137-42.
12. Ocampo C, Zandalazini H, Kohan G, et al. Síndrome del conducto pancreático desconectado. Rev. Argent. Cirug. 2007; 93: 1-7.
13. Oría A, Ocampo C, Zandalazini H, et al. Seudoquistes pancreáticos postnecrosectomía. Rev.Argent. Cirug 2003; 84: 159-63.
14. Oria A, Ocampo C, Zandalazini H, et al. Internal drainage of giant acute pseudocysts: the role of video-assisted pancreatic necrosectomy. Arch Surg 2000; 135: 136-40; discussion 41.
15. Oría A, Alvarez J, Ocampo C, et al. Formas clinicopatológicas del seudoquiste pancreático agudo. Rev. Argent. Cirug. 1995; 70:100-4.
16. Oría A, Alvarez J, Chiappetta Porras L, et al. Influencia de la necrosis pancreática en la historia natural y respuesta al tratamiento de los seudoquistes por pancreatitis aguda biliar. A Ge La 1993; 23: 56-9.
17. Oría A, Ocampo C, Zandalazini H,et al. Necrosectomia videoasistida y anastomosis cistoyeyunal en el seudoquiste pancreático agudo con necrosis glandular extensa. Rev. Argent. Cirug 1999; 76:193-207.
18. Vitas GJ, Sarr MG. Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management. Surgery 1992; 111: 123-30.
19. Warshaw AL. Pancreatic cysts and pseudocysts: new rules for a new game. Br J Surg 1989; 76: 533-4.
20. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, et al. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. Surg Gynecol Obstet 1990; 170: 411-7.

Otros quistes no neoplásicos

Además de los seudoquistes, existe una variedad de quistes no neoplásicos, que aunque infrecuentes, es necesario conocer para diferenciarlos de las neoplasias quísticas. Dentro de este grupo se incluyen quistes verdaderos, quistes de retención, quistes con epitelio escamoso (quiste linfoepitelial, quistes dermoideo, quiste epidermoideo dentro de bazo accesorio intrapancreático, quiste escamoideo de conductos pancreáticos), quistes múltiples asociado a síndromes, quistes mucinosos no neoplásicos (QMNN) y linfangioma quístico. Algunos autores agrupan a la mayoría de estos quistes como congénitos ya que o están presentes desde

el nacimiento o poseen alteraciones genéticas que producen su desarrollo[1].

Quistes verdaderos: También llamado quiste epitelial benigno o quiste solitario de la infancia. Se han reportado muy pocos casos, están recubiertos por una línea epitelial de células cuboides y tienen una historia natural poco clara. Son usualmente únicos y pequeños (1-2cm), aunque quistes grandes y sintomáticos han sido reportados en chicos.

Quistes de retención: Los quistes de retención son pequeños conductos pancreáticos secundarios dilatados debido a una obstrucción por un tumor o por litiasis intraductal de la pancreatitis crónica.

Quistes con epitelio escamoso

Quiste Linfoepitelial: Son infrecuentes, con menos de 70 casos reportado en la literatura desde su descripción en 1985. Es más frecuente en hombres y la edad de presentación es en la 5 o 7 década de la vida. El 50% de los pacientes son asintomáticos y se los detecta en forma incidental, los sintomáticos se manifiestan con dolor abdominal inespecífico. Están distribuidos por igual en todo el páncreas y localizados por lo general inmediatamente por debajo de la superficie de la glándula pancreática. Microscópicamente, están recubiertos por una capa de epitelio escamoso estratificado que está rodeado por una capa característica de tejido linfoide. Los quistes están llenos con material denso, compuesto principalmente por detritus, keratina y cristales de colesterol. La TAC puede mostrar un quiste uni o multilocular, encapsulado por una pared delgada que se intensifica con el contraste. Puede tener una expresión extrapancreática con mínimo contacto con el páncreas. En la RNM la keratina puede producir una típica señal hiperintensa en T1 y una señal hipointensa en T2. Dado que los quistes linfoepiteliales son benignos, cuando se hace el diagnóstico por los métodos por imágenes, la conducta es la observación. La cirugía debe ser reservada para los pacientes sintomáticos o cuando el diagnóstico es equívoco. Se puede realizar resección local o pancreatectomía parcial[4,5].

Quistes epidermoide con bazo accesorio intrapancreático: Se presenta en pacientes jóvenes y están localizados exclusivamente en la cola de páncreas. Distribuidos por igual en hombres y mujeres, las lesiones pueden ser unilocular o multilocular y están recubiertas por células escamosas queratinizadas rodeadas de tejido esplénico normal

Quistes dermoideos: son similares a los teratomas de otros sitio. Se presentan en pacientes jóvenes y tienen un contenido característico, similar al quiste linfoepitelial, pero con mayor presencia de glándulas sebáceas o folículo piloso en el dermoide.

Quiste escamoso de los conductos pancreáticos: entidad descripta recientemente. Son dilataciones quísticas de conductos nativos, similares al quiste de retención pero con epitelio escamoso transicional y sin obstrucción. Tienen contenido acinar en la cavidad del quiste que en algunos casos se produce cristalización con formación de concreciones. En general son relativamente pequeños, uniloculares, con un tamaño promedio de 1,5 cm., y en algunos casos niveles de CEA elevado en el líquido del quiste.

Quistes pancreáticos múltiples asociados a síndrome: Existen varios síndromes que pueden presentar quistes pancreáticos múltiples. Los más frecuentes son la enfermedad poliquística autosómica dominante, la fibrosis quística y la enfermedad de Von Hippel Lindeau (VHL). En general, los quistes pancreáticos en este contexto no son una preocupación clínica. En la enfermedad poliquística, la historia familiar y la presencia de quiste en otros órganos son diagnósticos. En la fibrosis quística, el páncreas contiene no solo quiste sino también reemplazo graso del parénquima pancreático. En pacientes con VHL, presentan además neoplasias sólidas en cerebro, medula, riñón y adrenales. La patología pancreática más frecuente en el síndrome de VHL son el tumor neuroendócrino, quistes simples y cistoadenoma serosos.

También se ha descripto la transformación quística del páncreas en una variedad de síndromes congénitos infrecuentes como el síndrome de Ivemark, la trisomia del par 13 y el síndrome de Meckel-Gruber.

Quistes mucinosos no neoplásicos (QMNN): Descriptos en 2002 por Kosmahl muestran revestimiento epitelial mucinoso, pero no tienen el estroma ovárico característico de las NQM ni comunicación con el conducto pancreático típico de la NIPM Tipo 2. Los QMNN no tienen predilección por ningún sexo, se localizan preferencialmente en la cabeza y no muestran atipia celular. Son típicamente pequeños y uniloculares con septos

finos. Es posible que muchos de los quistes descubiertos en forma incidental representen QMNN. Las células son positivas para citokeratina 7, 19 y 20, negativas para cromogranina A, positivas para MUC5AC y negativa para MUC2 y MUC6.

Linfangioma quístico: Los linfangiomas quísticos son tumores benignos originados en el sistema linfático. Son comunes en los pacientes pediátricos en el tejido blando de la nuca o axila. Algunos creen que se puede originar por obstrucción de conductos linfáticos secundario a trauma o inflamación. Oros postulan un origen congénito con proliferación de sacos linfáticos embrionarios o vasos linfáticos sin conexión con canales linfáticos normales. La presentación clínica es inespecífica e incluye dolor abdominal, vómitos y masa palpable. Son más comunes en mujeres y pueden llegar a medir más de 20 cm. Los linfangiomas son considerados de origen pancreático si están en el parénquima, adyacente al parénquima o conectado con el páncreas por un pedículo. Los espacios quísticos están cubiertos por células endoteliales cuboidales plana. Agregados de linfocitos están presentes en la luz y adyacente al estroma. La TAC muestra masas quísticas bien circunscriptas homogéneas dentro o adyacente al páncreas. Finos septos múltiples y pared fina puede tener realce con el contraste endovenoso. La citología puede sugerir el diagnóstico, pero en general el diagnóstico se hace con el examen histológico de la pieza de resección. La resección incompleta puede llevar a recurrencia. Resecciones pancreáticas formales son raras pero se pueden necesitar en algunos casos[3].

Otros entidades quísticas, muy infrecuentes en el páncreas son: *hamartomas quísticos*: histológicamente constituidos por células maduras normales con crecimiento excesivo. Están recubiertos por epitelio cuboideo plano, rodeado de acino bien diferenciado en un estroma fibroso inflamatorio; *quistes enterógenos*: son quistes congénitos derivados del intestino superior adyacentes al páncreas. Pueden causar pancreatitis y predominan en chicos. La mayoría están localizados en la cabeza de páncreas y algunos están comunicados con el Wirsung. La pared del quiste contiene bandas de musculo liso; *Quiste endometriales*: ocurren en mujeres en edad reproductiva y están recubiertas por epitelio y estroma endometrial. Algunos pueden estar asociados con hemorragia masiva; *Quistes infecciosos*: se han descripto casos de quiste hidatídico o tuberculosis necrótica[2]. En nuestra experiencia realizamos una duodenopancreatectomía por quiste de 8 cm en cabeza, que resultó un quiste hidatídico en el examen anátomo patológico.

Referencias bibliográficas

1. Adsay NV. Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology. J Gastrointest Surg 2008; 12: 401-4.
2. Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. Arch Pathol Lab Med 2009; 133: 423-38.
3. Fahimi H, Faridi M, Gholamin S, et al. Cystic lymphangioma of the pancreas: diagnostic and therapeutic challenges. JOP 2010; 11: 617-9.
4. Worrall NK, Drebin JA. Pancreaticoduodenectomy for lymphoepithelial cyst of the pancreas. Am Surg 2000; 66: 732-4.
5. Younus S, Bleibel W, Bleibel H, et al. Lymphoepithelial cyst of the pancreas. Dig Dis Sci 2007; 52: 3136-9.

Conclusiones

En la práctica clínica el término “lesión quística” del páncreas no es una definición patológica sino radiológica. Se denomina así a una estructura, por lo general redondeada, con un contenido líquido en los métodos por imágenes convencionales. Las lesiones quísticas del páncreas incluyen un amplio espectro de lesiones, desde quistes inflamatorios como los seudoquistes hasta quistes premalignos o malignos. Aun cuando son hallazgos incidentales, todas las lesiones detectadas requieren una evaluación diagnóstica exhaustiva. Los dos grandes grupos de lesiones quísticas del páncreas son las neoplasias quísticas y los quistes inflamatorios.

El uso masivo de los métodos por imágenes aumentó la frecuencia de detección de las neoplasias quísticas del páncreas y en la actualidad constituye una causa frecuente de consulta médica. El conocimiento de las características epidemiológicas, clínicas y radiológicas típicas de cada una de las neoplasias quísticas es la clave para poder llegar al diagnóstico específico de tipo de lesión quística. Esto se logra en aproximadamente 70 a 80% de los casos y permite un tratamiento individual basado en el cuadro clínico y en el riesgo de malignidad de la lesión. En 20 a 30% de los pacientes no existen características típicas que

permitan un diagnostico especifico. Estos quistes se denominan quistes indeterminados y la gran mayoría constituyen quistes menores de 3cm. hallados en forma incidental en los métodos por imágenes. El tratamiento de los quistes indeterminados depende del riesgo de malignidad de la lesión y del riesgo de la pancreatectomía.

El manejo quirúrgico de las neoplasias quísticas ha evolucionado con el tiempo. En los últimos años se produjo un cambio de paradigma en el manejo, desde la resección sistemática de todos los quistes a un manejo selectivo. En la actualidad, el mejor conocimiento de la historia natural de los quistes de páncreas y la mejoría en los métodos por imágenes, permite realizar tratamiento conservador en lesiones con baja probabilidad de malignidad. Es importante entender, sin embargo, que a pesar de las mejorías, todavía no existe ningún método con la suficiente exactitud diagnóstica para identificar todos los pacientes con lesiones malignas o con alto riesgo de transformación maligna. Es por eso que en algunos casos de neoplasias quísticas, el manejo se basa en probabilidades y no certezas.

El manejo quirúrgico apropiado de las neoplasias quísticas del páncreas no solo requiere un profundo conocimiento de las distintas lesiones, sino también una adecuada interpretación de las imágenes y una amplia experiencia en ecografía intraoperatoria y en resecciones convencionales y laparoscópicas. El tipo de resección quirúrgica depende de la localización de la lesión y del riesgo de malignidad. Se puede utilizar desde resecciones convencionales a resecciones conservadoras de páncreas, por vía abierta o laparoscópica.

En el futuro, el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y una mayor información acerca de las características moleculares y comportamiento biológico a largo plazo de cada una de las neoplasias quística, facilitará la toma de decisiones. Hasta ese entonces, el manejo de las neoplasias quísticas continuará siendo un arte, que debe estar basado fundamentalmente en el riesgo de malignidad de la lesión, en la expectativa de vida y en el riesgo quirúrgico de los pacientes.

En las últimas décadas, los avances en el diagnóstico por imágenes, el desarrollo de la radiología intervencionista y las intervenciones por acceso mínimo, han revolucionado el tratamiento quirúrgico de los seudoquistes. En la actualidad, las opciones terapéuticas para el tratamiento de los seudoquistes son el drenaje quirúrgico (abierto o laparoscópico), el drenaje endoscópico y el drenaje percutáneo. Las condiciones clínicas del paciente, la presencia de necrosis pancreática y de complicaciones, son los principales factores que se debe tener en cuenta en la elección de la vía de drenaje.